UNIVERSITE DE TOULOUSE

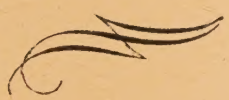
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1962

—

N° 47

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LE NIALAMIDE



Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

en Juin 1962

Par Monsieur Paul ORIOL

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT	Monsieur le Professeur DARDENNE
ASSESSEURS	Monsieur le Professeur GERAUD
	Monsieur le Professeur RIBAUT
	Monsieur le Professeur DELAUDE
SUPPLEANT	Monsieur le professeur RASCOL

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0057

UNIVERSITE DE TOULOUSE

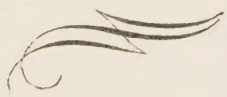
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1962

—

Nº 47

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LE NIALAMIDE



R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

en Juin 1962

Par Monsieur Paul ORIOL

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT	Monsieur le Professeur DARDENNE
ASSESSEURS	Monsieur le Professeur GERAUD
	Monsieur le Professeur RIBAUT
	Monsieur le Professeur DELAUDE
SUPPLEANT	Monsieur le professeur RASCOL

CENTRE D'EDITIONS UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Monsieur LAZORTHES.

Ier ASSESSEUR : Monsieur BLANC
2ème ASSESSEUR : N...

DOYENS HONORAIRES : Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES : Messieurs RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	M. MERIEL
Clinique médicale	M. GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique	M. FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer	M. GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	M. VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	M. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	M. MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture	M. SOREL
Clinique neurologique et psychiâtrique	M. GERAUD
Clinique obstétricale	M. GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique	N...
Clinique ophtalmologique	M. CALMETTES
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale	M. CALVET
Clinique rhumatologique	M. RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres	M. RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale	M. PONTONNIER
Anatomie	M. LAZORTHES

Anatomie appliquée	M. POULHES
Anatomie pathologique	M. FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale	M. ANDRIEU
Chimie biologique	M. VALDIGUIE
Electro-radiologie	M. MARQUES
Embryologie générale	M. BROUSSY Jean
Histologie	M. BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail	M. PLANQUES
Médecine sociale	M. BOUNHOURE
Parasitologie	M. BOUISSET
Pathologie chirurgicale	M. DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	M. SENDRAIL
Physico-chimie	M. AUVERGNAT
Physiologie	M. LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	M. BAISSET
Physique biologique et médicale	M. BUGNARD
Propédeutique médicale	N...
Thérapeutique	M. DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	M. COULOUMA
Pathologie médicale	M. LAPORTE Jacques
Bactériologie	Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale	M.BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	M. BASTIDE
Anatomie pathologique	M. BOUISSOU
Anesthésiologie	M. LARENG

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie Analytique, toxicologie et hygiène industrielle	M. BOURBON
Chimie pharmaceutique	M. BLANC
Matière médicale	M. VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie	M. CAUJOLLE
Pharmacie galénique	M. STANISLAS
Zoologie	M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelle	Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	M. BREUILLAUD
Sciences physiques	M. PITET
Toxicologie	M. BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	M. ROCHE
Secrétaire	M. BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Carcinologie	M. ESTRADE
Histologie et embryologie	M. PLANEL
Parasitologie	M. RUFFIE Jacques
Pathologie expérimentale	M. GLEIZES
Physiologie	M. MONTASTRUC
Physiologie	M. BESSOU
Physique médicale	M. COMMANAY

AGREGES

Médecine générale	M. MONNIER
Médecine générale	M. RIBAUT
Médecine générale	M. DELAUDE
Médecine générale	M. CALAZEL
Médecine générale	M. RASCOL
Chirurgie générale	M. ENJALBERT
Chirurgie générale	M. FICAT
Chirurgie générale	M. PASQUIE
Chirurgie générale	M. SOUQUET
Chirurgie générale	M. SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie	M. DUPRE
Hydrologie	M. DENARD
Médecine légale	M. GREZES-RUEFF
Obstétrique	M. ESPAGNO
Odontostomatologie	M. CADENAT Henri
Pédiatrie	M. BARDIER

AGREGES LIBRES

Anatomie	M. THOMAS
Ophtalmologie	M. DEODATI
O R L	M. CLAUX
Pathologie chirurgicale	M. DI EULAFE

A MES PARENTS

A MARIE-PAULE DEBAUGES

A TOUS MES CAMARADES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hopitaux

En témoignage de notre vive gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de diriger ce travail, de présider notre Jury de thèse, et pour le remercier de l'enseignement thérapeutique qu'il nous a dispensé.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERAUD

Professeur de Clinique Neurologique et Psychiatrique
Médecin des Hopitaux
Membre Titulaire de la Société Française de Neurologie .

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBAUT

Professeur Agrégé de Médecine Générale

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Médecine Générale

MONSIEUR LE PROFESSEUR RASCOL

Professeur Agrégé de Médecine Générale

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT SOUM

Nous le remercions de l'intérêt et de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignés.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE ADAM

Médecin-Chef à l'Hôpital de Tarbes

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé dans sa réalisation. Nous le remercions pour l'enseignement qu'il nous a prodigué dans son service.

INTRODUCTION

L'angine de poitrine est constituée par une douleur parfois importante qui traduit une atteinte coronarienne par un processus morbide, le plus souvent l'athérosclérose. La thérapeutique aura donc deux objectifs qui ne sont pas obligatoirement confondus :

— d'une part, traiter la douleur, «hic et nunc», c'est là le rôle de l irremplaçable trinitrine dont l efficacité est certaine et l indication impérieuse. Tout coronarien doit en posséder une réserve qui lui permet, le cas échéant, de se soustraire immédiatement à la crise douloureuse ;

— d'autre part, prévenir l'apparition de nouvelles crises et, si possible, éviter l'évolution de la maladie elle-même.

De nombreux médicaments ont pu être prescrits dans cette intention ; nous pouvons les classer en trois grandes rubriques.

— Tout d'abord, plusieurs médicaments seraient coronodilatateurs et auraient ainsi une action sur le fond de la maladie ; ce sont les dérivés de la théophylline, des cromones, des khéllines ainsi que les dérivés «retard» des nitrites dont l'action beaucoup plus longue que celle de la trinitrine provoquerait une vaso-dilatation permanente des coronaires.

— Un deuxième groupe est constitué par les anti-coagulants : héparine et anti-vitamines K. Leur emploi est réservé aux coronariens graves, aux infarctus, c'est-à-dire à la prévention et au traitement de la thrombose.

— Les thérapeutiques anti-scléreuses enfin, peuvent également être utilisées, associées à des prescriptions hygiéno-diététiques (suppression du tabac, réduction de l'activité, régime).

La relative efficacité de telles thérapeutiques a incité à la recherche de nouveaux produits dont le mode d'action, beaucoup plus complexe qu'une simple vaso-dilatation intéresserait électivement les vaisseaux coronaires ou le muscle cardiaque (par l'intermédiaire du métabolisme du myocarde, de la consommation d'oxygène...)

C'est à la suite de recherches thérapeutiques théoriques dans des domaines bien éloignés de la cardiologie qu'on a été amené à introduire dans cette spécialité un certain nombre de corps chimiques groupés sous le nom d'*Inhibiteurs de la Monoamine-Oxydase*.

Nous avons utilisé l'un d'eux le nialamide, dans le traitement de l'angine de poitrine depuis bientôt deux ans. Nous pouvons donc juger de son action avec un certain recul.

De nouveaux produits de la même famille sont apparus mais les résultats obtenus par le nialamide étant très satisfaisants, nous les avons expérimentés de façon moins régulière et sur une échelle bien moindre, nous ne croyons donc pas pouvoir en faire ici une étude comparative

Cependant, la susceptibilité des malades aux médicaments étant très variable, il peut être utile de disposer de produits voisins mais non absolument identiques

Notre étude comportera tout d'abord un rappel sur les données récentes concernant l'intérêt thérapeutique des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, dont les chefs de file sont l'iproniazide et l'isocarboxazide (ces deux inhibiteurs sont, avec le nialamide, les seuls utilisés en France, à la date de rédaction).

Nous consacrerons ensuite un chapitre aux travaux antérieurs parus sur le nialamide.

Nous rapporterons le fruit d'une expérience de traitement

ambulatoire de l'angine de poitrine par le nialamide à laquelle Monsieur le Docteur ADAM, Médecin-chef à l'Hôpital de Tarbes, a bien voulu nous associer.

Dans un dernier chapitre, nous discuterons les différents modes d'action qui ont été proposés, ainsi que les indications et les contre-indications.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE EN THERAPEUTIQUE

A) — DONNEES BIOCHIMIQUES

I. METABOLISME DES CATECHOLAMINES

La monoamine-oxydase est un enzyme qui joue un rôle important dans le métabolisme d'un certain nombre d'amines biogènes (adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine, tryptamine, tyramine).

Largement répandue dans l'organisme, on peut retrouver la monoamine-oxydase dans le foie, les tubules rénaux, la muqueuse intestinale, le poumon (10 - 73).

a) adrénaline et noradrénaline — Dans l'organisme, la phénylalanine donne la tyrosine qui, sous l'action de la tyrosinase devient la Dopa. Celle-ci reprise par une décarboxylase, se transforme en Dopamine qui donne la noradrénaline. Par une simple méthylation, on passe de la noradrénaline à l'adrénaline. Ce ne serait pas là, cependant, la seule possibilité de synthèse de l'adrénaline (6).

Si l'anabolisme de l'adrénaline et de la noradrénaline pa-

rait relativement simple, il n'en est pas de même pour leur catabolisme.

Le processus catabolique le plus classique conduisait à la formation de mélanine par l'intermédiaire de l'adrénochrome et sous l'influence d'orthophénolases.

L'action de la monoamine-oxydase fut ensuite invoquée. On pensait que la voie principale de la dégradation de la noradrénaline et de l'adrénaline était une désamination oxydative aboutissant au dérivé 3 - 4 dihydroxy-phényl-acétique.

Enfin, les travaux de ces dernières années ont mis en évidence ce qui parait être la voie catabolique principale des catécholamines, l'O-méthylation.

Un enzyme, l'O-méthyltransférase, dégrade l'adrénaline en métadrénaline et la noradrénaline en normétadrénaline, dérivés méthylés qui seraient, eux, soumis à la désamination oxydative, donc à l'action de la monoamine-oxydase. On arriverait ainsi à la formation de dérivés hydroxy-mandéliques (Axelrod cité par Schuller) (73).

b) sérotonine. — La synthèse de la sérotonine est réalisée, à partir du tryptophane, par l'intermédiaire du 5-OH-tryptophane qui subit une décarboxylation.

Il y a plusieurs procédés de dégradation de la sérotonine, qui est aussi éliminée mais en faible quantité sous forme de sérotonine dans les urines.

On a montré, grâce au carbone 14, que 50 °/° au moins de la sérotonine exogène sont métabolisés par désamination oxydative (donc sous la dépendance de la monoamine-oxydase), 20 °/° par N-acétylation et le reste en divers métabolites oxydés ou conjugués: (73).

On voit donc que *la monoamine-oxydase a une place de choix dans le catabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline et surtout dans celui de la sérotonine*. C'est dire l'importance que peuvent avoir des substances susceptibles d'inhiber cet enzyme.

II. LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE (1)

On groupe sous le nom « d'inhibiteurs de la monoamine oxydase » une série de corps dont les formules chimiques peuvent être assez diverses mais *qui ont la propriété d'empêcher la destruction des catécholamines et autres amines par la monoamine-oxydase*. Certains corps de formule chimique assez voisine (isoniazide, iproniazide) peuvent ne pas avoir les mêmes propriétés inhibitrices

Cette activité inhibitrice a pu être étudiée sur des homogénats de tissus (Zeller) mais aussi chez l'animal en mesurant le taux de sérotonine dans le tissu cérébral après administration d'iproniazide par exemple. Cette étude est beaucoup plus complexe chez l'homme et nécessite des dosages difficiles

Le premier corps de cette famille fut l'*iproniazide*. C'est sur ce dérivé de l'isoniazide qu'ont porté la plupart des travaux tant au point de vue chimique et pharmacologique qu'au point de vue thérapeutique.

Devant l'importance des effets secondaires observés lors de son utilisation thérapeutique, les chercheurs ont été amenés à travailler sur de nouveaux inhibiteurs de la monoamine oxydase. A l'heure actuelle, sont utilisés en France l'*iproniazide* (Marsilid), *l'isocarboxazide* (Marplan) et le *nialamide* (Niamide). D'autres sont à l'étude ou employés à l'étranger comme le Ro 6-1634 ou Tersavid, le phénelzine ou Nardil, le J B 516 ou Catron...

La plupart des inhibiteurs de la monoamine oxydase présentent une fonction hydrazide (-NH-NH-CO-) qui n'est cependant pas indispensable. Il existe en effet, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase non hydraziniques comme le tanylcypromine qui serait cependant un inhibiteur particulièrement puissant (73).

---

(1) — Souvent désignés par le sigle : IMAO.

B — LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE EN THERAPEUTIQUE PSYCHIATRIQUE

I GENERALITES

On avait déjà constaté parmi les différentes propriétés de l'isoniazide son action sur l'humeur au cours de traitements antibacillaires. Mais c'est surtout lors de l'expérimentation de l'un de ses dérivés, l'iproniazide, qu'on a été amené à étudier ses propriétés antidépressives, c'est à-dire ses possibilités de modifier radicalement les dispositions fondamentales de l'humeur dépressive, pouvant aller jusqu'à l'inverser.

Dès 1957, Kline pouvait introduire cette substance dans l'arsenal thérapeutique comme « energizer » psychique.

De plus, certains auteurs rattachèrent cette propriété à l'action IMAO de l'iproniazide. C'était donner une nouvelle orientation aux recherches concernant les médications antidépressives. Par la suite, de nombreux produits ont été essayés, mais le chef de file demeure l'iproniazide. C'est à son propos que les principaux travaux concernant les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ont été publiés, essayant d'en définir les indications.

II. INDICATIONS ET RESULTATS

L'indication majeure est constituée par les états dépressifs pour lesquels on obtient, suivant les statistiques, 47 à 80 °/° de bons résultats (77).

En fait, les auteurs ne sont pas toujours d'accord sur les indications précises. Pour Denicker et Ginester, une des meilleures indications est constituée par les états dépressifs mélancoliques et les mélancolies graves. Par contre, les résultats seraient moins intéressants dans les états dépressifs simples.

Pour d'autres, au contraire, ces états seraient une bonne indication, de même que les mélancolies d'involution (29-30).

Les anglo-saxons pensent que l'iproniazide serait parti-

culièrement actif dans les dépressions atypiques survenant chez des sujets dont la personnalité était antérieurement tout à fait normale

Dans les cas favorables, l'amélioration n'apparait qu'au bout de 10 à 20 jours de traitement.

Les malades sont alors moins abattus, leur intérêt pour le monde extérieur sous l'action de l'iproniazide, est augmenté, permettant le «contact» La souffrance morale s'atténue, le pessimisme fait place à l'optimisme et à l'euphorie. Parallèlement à ce changement affectif, l'activité psychomotrice reprend, la vitalité augmente, l'appétit et l'état général se relèvent

Cependant, on peut constater une certaine dissociation dans les effets une normalisation du comportement avec un aspect euphorique coexistant avec la persistance d'idées de suicide (29 30) , certains ont même parlé de «libération des impulsions suicidaires».

Parfois, l'iproniazide peut déclencher une aggravation , il faut alors associer à l'iproniazide des dérivés phénothiaziniques

D'autres indications enfin, ont été proposées, en particulier les formes catatoniques stuporeuses de la schizophrénie (16) et différents troubles psychopathiques des sujets âgés

III INCIDENCE EN CARDIOLOGIE

Quoi qu'il en soit, en cardiologie, on pourra retrouver certains effets psychiatriques de l'iproniazide dont il faudra tenir compte. On devra apprécier dans quelle mesure la disparition de l'anxiété et l'apparition de l'optimisme d'un certain goût de l'action (29 30) pourront influencer l'évolution de la maladie coronarienne dans un sens favorable, le malade reprenant un intérêt à la vie, ou, dans un sens défavorable, son euphorie le poussant à négliger les élémentaires précautions d'hygiène de vie de tout coronarien.

Aux doses habituellement utilisées, on observe rarement une véritable excitation psychomotrice , tout au plus, note-t-on une action psychotonique qui peut apporter une aide précieuse au thé-

rapeute. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les risques que comporte cette amélioration psychique, les malades pouvant alors se croire guéris et se livrer à des exercices qui risquent d'avoir un retentissement fâcheux sur l'évolution de la maladie coronarienne (44)

C. — LES INHIBITEURS DE LA MONOAMINE-OXYDASE EN CARDIOLOGIE

L'iproniazide, premier inhibiteur de la monoamine-oxydase connu, a été utilisé comme médication antibacillaire dérivée de l'isoniazide. C'est à cette occasion que furent mises en évidence ses propriétés psychiatriques.

En 1957, Cesarman, utilisant l'iproniazide chez un de ses malades atteint de dépression sévère et, depuis huit ans, d'angor grave, eut la surprise de constater la disparition des crises angineuses en cours de traitement. (19 -20).

Nous ne parlerons dans ce travail que des corps actuellement utilisés en France : iproniazide et isocarboxazide. Nous consacrerons un chapitre au nialamide avant de faire part de notre expérience personnelle de ce produit.

I. L'IPRONIAZIDE

a) Posologie. — Quels que soient les auteurs, les doses employées sont de l'ordre de 150 mg en trois prises par jour.

Divers procédés ont été proposés pour trouver la dose minimum efficace tout en évitant au maximum les effets secondaires.

Pour certains, la dose d'attaque est de 150 mg par jour, répartis en trois prises (19-20), puis la posologie est progressivement diminuée à la recherche de la dose minimum efficace(1-2). D'autres, au contraire, emploient des doses croissantes. D'autres, enfin, associent les deux méthodes.

Signalons, en outre, que des résultats identiques ont pu être

obtenus avec des doses bien moindres (10 mg par jour).

b) Résultats. —

Au point de vue clinique — Laudrain (50) fait état de 27 publications portant sur un total de 1124 cas, avec 78 °/° de résultats favorables (44 °/° de disparition totale des crises douloureuses).

L'efficacité de la thérapeutique n'est pas immédiate mais nécessite un délai d'action qui varie de 3 à 20 jours suivant les publications (1 - 2 - 26 - 44 - 71)

De plus, l'effet thérapeutique ne se maintient que pendant la durée du traitement et cesse quelques jours après. Les crises réapparaissent 3 à 30 jours plus tard (1 - 2 - 26 - 71).

Au point de vue électrique. — Les avis sont partagés. Les uns affirment que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase sont sans influence sur les tracés pathologiques (30 - 71 - 83). D'autres signalent un certain nombre d'améliorations de ST-T. César-man pense pouvoir en déduire une action sur la maladie coronarienne elle-même

Quoi qu'il en soit, le taux des améliorations électriques est nettement inférieur à celui des améliorations cliniques (10 sur 33 pour les cas cités par Rivier et Duchesal, 6 sur 13 pour Abaza) et il parait aventureux de les attribuer à l'action des inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

Au point de vue de l'évolution. — L'iproniazide met-il les malades traités à l'abri d'une aggravation de leur affection ?

Doumer ne le croit nullement qui a pu constater l'installation de plusieurs infarctus sous traitement Certains pensent que l'angor d'effort véritable «sonnette d'alarme» qui amenait le malade à réduire son activité, a permis au malade des efforts dangereux (34)

D'autres dénient aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase toute action sur le fond de la maladie et font au contraire de la mort subite ou du ramollissement cérébral des accidents secondaires à une hypotension orthostatique trop marquée (1 - 2).

Enfin, la disparition de la symptomatologie douloureuse serait responsable d'infarctus dont les signes seraient très dégradés (19 20) La pratique de l'électrocardiogramme nous apprend cependant que la fréquence des infarctus silencieux est loin d'être négligeable et le polymorphisme des infarctus observés sous iproniazide n'aurait rien d'étonnant.

c) Les effets secondaires. — Les effets secondaires sont fréquents, variés et pas toujours inoffensifs Nous ne reviendrons pas sur l'action psychiatrique dont nous avons déjà assez longuement parlé.

L'hypotention artérielle. — Est l'effet secondaire le plus important, par sa fréquence et par ses conséquences

C'est une hypotension orthostatique, que tous les auteurs ont signalé, mais d'intensité variable. Elle se voit surtout chez les normotendus avec tendance à l'hypotension posturale et plus particulièrement chez ceux qui ont une hyposthénie neuro circulatoire constitutionnelle (83).

Sa fréquence varie suivant les auteurs. Elle semble cependant atteindre deux sujets sur trois (44)

L'installation de cette hypotension peut être brutale, mais le plus souvent elle apparait de façon progressive vers le dixième jour. quelquefois au bout de trois semaines ou plus (36) C'est dire qu'il faudra surveiller attentivement la tension artérielle du malade en position debout, assis, couché, pendant toute la durée du traitement

Cette action sur la tension peut influencer défavorablement la tendance au collapsus de l'infarctus du myocarde.

Des syncopes et morts subites observées en cours de traitement peuvent certes, être attribuées à l'évolution naturelle de la maladie mais aussi à une hypotension orthostatique trop marquée La constitution de certains ramollissements relève probablement de la même étiologie (1 2).

L'hypotension artérielle est le plus important des effets secondaires par sa fréquence d'abord, mais aussi par ses conséquences.

De plus, certains médicaments, comme la chlorothiazide et ses dérivés, potentialisent l'effet hypotenseur de l'iproniazide

Il faudra donc se méfier de cette association thérapeutique. De même l'action hypotensive de la trinitrine peut s'ajouter à celle de l'iproniazide, on recommandera donc au malade en traitement, d'absorber, au moment des crises douloureuses, la trinitrine en position couché (60).

Par contre, on pourra prescrire, en même temps que l'iproniazide, des analeptiques cardiovasculaires pour essayer de pallier cet inconvénient.

C'est cette action sur la tension artérielle qui a entraîné de nombreuses recherches sur les dérivés de l'iproniazide visant à éliminer cet inconvénient.

Les ictères. — Ce sont surtout les auteurs américains qui ont décrit des ictères chez des sujets traités par l'iproniazide (-32 - 48 - 63).

Un examen statistique serré a toutefois démontré que l'incidence des hépatites sous traitement à l'iproniazide était d'environ 1 pour 1000, ce qui est à peine supérieure à la morbidité courante de l'hépatite virale dans ce pays qui semble particulièrement touché par cette affection (77).

Récemment, des auteurs français ont, à leur tour, signalé des cas d'hépatite mortelle au cours de traitement par l'iproniazide. Il faut noter qu'au point de vue histologique rien ne permet d'éliminer le diagnostic de maladie de Rockitanski (59). Ces auteurs affirment cependant «qu'il existe de fortes raisons de penser que l'iproniazide et des produits voisins provoquent des hépatites qui sont rares mais souvent graves quand elles se produisent»

Un certain nombre d'auteurs ont fait une étude clinique, biologique, et même histologique, et concluent à l'absence de toute toxicité hépatique de l'iproniazide (11 12). La même expérimentation chez l'animal a confirmé ce résultat. Ce n'est qu'à partir de doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine et pendant un laps de temps assez prolongé, qu'on a pu noter un certain retentissement hépatique.

Plutôt que d'effet secondaire, certains ont voulu parler d'hépatotoxicité. L'iproniazide potentialiserait certains médicaments ou toxiques, probablement en empêchant leur détoxication par le

foie (1 - 2). Parmi ces corps, il faut citer l'alcool, l'éther, les barbituriques, les tranquilisants...

D'autres préfèrent parler de réaction d'intolérance (1 - 2)

Plus souvent, on pense qu'il s'agit d'une simple coïncidence entre un ictère viral et un traitement par l'iproniazide.

Néanmoins, ces discussions imposent la prudence dans les indications thérapeutiques. On évitera de prescrire l'iproniazide chez les malades atteints d'une insuffisance hépatique.

Autres effets secondaires. — Certains sont communs à l'isoniazide et à l'iproniazide, et réagissent très bien à l'administration de vitamines B : fatigabilité musculaire, hyperréflectivité paresthésies... Ces incidents sont rares (50).

D'autres sont plus souvent rencontrés. D'après Cesarman, on trouve dans l'ordre : sècheresse de la bouche, météorisme, constipation, gêne à la miction, impuissance ou retard à l'éjaculation, troubles de l'accomodation avec mydriase.

Enfin, on a pu signaler, moins fréquemment cependant inquiétude, palpitations, insomnie, anorexie, nausées, embarras gastrique, discret oedème malléolaire, douleur abdominale (1 - 2), réveil de la libido, prise de poids et intolérance à l'alcool exagérant les manifestations ébrieuses.

Cette longue énumération montre la fréquence et la variété des effets secondaires. *Deux malades sur trois traités* par l'iproniazide présentent des troubles mineurs, qui obligent rarement à interrompre le traitement. Seule l'hypotension présente un danger qui entraine un usage modéré d'une drogue dont l'efficacité est certaine. Ceci amène à restreindre les indications aux seuls cas d'angor rebelle ou apportant au malade une gêne importante.

II. L'ISOCARBOXAZIDE

a) Posologie. — Elle est ici bien plus faible, puisqu'elle varie de 10 à 40 mg selon les auteurs (40 - 50).

La dose d'attaque est habituellement de 30 mg. On s'efforce ensuite d'adapter la posologie en maintenant les résultats cliniques.

b) Résultats. —

Au point de vue clinique. — Sur 4 publications, soit 97 cas, on compte 71 °/° de résultats favorables (Abrams, Bloom, Griffith, Grosy).

L'effet thérapeutique n'est pas immédiat et se fait sentir au bout de 5 à 10 jours seulement. Il ne dure que quelques jours après l'arrêt du traitement

Pour Grosy cependant, 10 à 20 mg par jour peuvent entrainer un résultat immédiat, tout en éliminant les effets secondaires.

Au point de vue de l'évolution de la maladie. — L'action de l'isocarboxazide est aussi peu certaine sur le fond de la maladie elle-même que celle de l'iproniazide, et on ne signale pas d'amélioration de l'électrocardiogramme (40).

c) Les effets secondaires. — Les effets secondaires sont moins fréquents que lors de l'utilisation thérapeutique de l'iproniazide (20 °/° des cas seulement), mais de même nature

— L'hypotension orthostatique serait inexistante (40). Il semble qu'en réalité elle soit moins marquée que celle due à l'iproniazide Cependant, Grosy signale, sur 31 cas, 2 arrêts de traitement pour lipothymies ou vertiges.

— L'action psychotonique du produit peut, comme pour l'iproniazide, dépasser les limites bénéfiques et provoquer chez le malade une fausse sensation de sécurité, créer un état d'euphorie et un besoin d'activité qui risquent de l'amener à se livrer à des efforts indésirables (50)

— Les autres effets secondaires sont de même nature que ceux de l'iproniazide

— De plus, Boudin et Lauras ont noté une kaliurie augmentée, une éosinophilie légère et de discrets oedèmes, ces signes

traduisant un léger aldostéronisme qui ne serait pas sans inconvénients dans les traitements au long cours.

D'après les chiffres cités, il semble que l'efficacité de l'isocarboxazide soit un peu inférieure à celle de l'iproniazide, mais la moindre fréquence de ses effets secondaires en fait un produit de choix dans le traitement de l'angine de poitrine

CHAPITRE DEUXIEME

LE PYRIDINYL-1 PHENYL-8 DIOXO-1,6 TRIAZA-2, 3,7, OCTANE ou NIALAMIDE

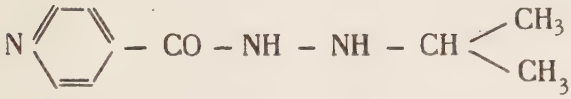
Nous avons vu l'efficacité de l'iproniazide dans le traitement de la douleur d'origine coronarienne. Malheureusement, cette drogue entraine de nombreux effets secondaires. On a donc cherché parmi ses dérivés celui qui pourrait présenter une efficacité comparable sans avoir les mêmes inconvénients. Parmi ceux ci, il semble que le pyridinyl-1, phényl-8 dioxo-1,6 triaza-2, 3 7 octane ou nialamide ait sa place : c'est ce corps que nous allons maintenant étudier.

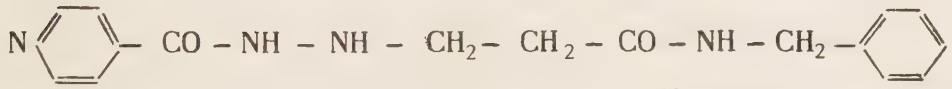
A — AU POINT DE VUE PHYSICO-CHIMIQUE

I. CHIMIE

Le nialamide est, comme l'iproniazide, un dérivé de l'isoniazide. C'est le benzylcarbamoyl éthyl hydrazide de l'acide isonicotinique. La parenté chimique de ces substances est évidente à la lecture de leurs formules développées.

= Hydrazide de l'acide isonicotinique (isoniazide).


= Iproniazide.


= Nialamide.

Dans ces formules, c'est le radical hydrazine R_1 - CO - NH - NH - R_2 qui serait responsable de l'inhibition de la monoamine-oxydase. Mais nous savons que l'isoniazide qui présente ce radical a une activité inhibitrice très faible.

II. PHYSIQUE

Le nialamide se présente sous la forme d'une poudre blanche, microcristalline, de saveur légèrement amère très peu soluble dans l'eau mais soluble dans une solution normale d'acide chlorhydrique.

B. — AU POINT DE VUE PHARMACOLOGIQUE

I. AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Il ne fait pas de doute que le nialamide est un intéressant inhibiteur de la monoamine-oxydase. Nous reproduisons ci-dessous une partie d'un tableau de Zbinden (cité par Schuller) montrant les propriétés inhibitrices du nialamide et de l'iproniazide (73).

Dénomination commune	Spécialité	IMAO cérébrale (1)	IMAO hépatique (1)	potentialisation DOPA (2)	augmentation sérotonine (2)	potentialisation du 6 OH-tryptophane.
Iproniazide	Marsilid	1	1	1	1	1
Nialamide	Niamide	0,5	0,12	25	3,5	15

(1) Chez le rat
(2) Chez la souris
(3) Dans le tissus cérébral du rat

Ce tableau appelle immédiatement un commentaire : il faut remarquer la très faible activité inhibitrice du nialamide au niveau du foie (8 fois moindre par rapport à celle de l'iproniazide) pour une activité IMAO seulement 2 fois moindre au niveau du tissu cérébral De plus tous les autres résultats sont nettement supérieurs à ceux de l'iproniazide.

Nous rappellerons simplement son action anticonvulsivante qui a été mise en évidence par Pisanty et Coll (61)

II. AU NIVEAU DE L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

A la dose de 20 mg/kg, le nialamide administré par voie parentérale détermine sur le chien chloralosé une vaso-dilatation coronarienne (augmentation du débit et de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire), en même temps d ailleurs qu'une chute tensionnelle Il ne faut pas perdre de vue cependant, que les doses thérapeutiques employées chez l'homme soit largement inférieures à 20 mg/kg (2 mg/kg le plus souvent chez l'homme) (52).

D'autre part, on a signalé un effet protecteur du nialamide

vis à vis de l'infarctus expérimental chez le chien (61).

C. — TOXICITE

I LES FAITS

Les études expérimentales ont montré que la toxicité du nialamide, comparée à celle des corps voisins est mineure comme on l'a observé à la fois pour les doses léthales et lors des administrations prolongées (9)

On a chiffré la toxicité du nialamide chez le rat et on a obtenu les résultats suivants :

Doses léthales 50.	NIALAMIDE	IPRONIAZIDE
Par voie orale	1700 mg/kg	700 mg/kg
Par voie intrapéritonéale	760 mg/kg	360 mg/kg

De même la toxicité suraigue et chronique est bien moindre. Il faut atteindre 60 mg/kg pendant plusieurs semaines pour obtenir chez le chien des lésions hépatiques ou rénales (22-23)

Le problème de la toxicité hépatique a, depuis l'introduction en thérapeutique des inhibiteurs de la monoamine-oxydase toujours fortement préoccupé les chercheurs. Disons tout de suite que ce problème semble avoir été un peu exagéré puisqu'on ne recense, que 102 hépatites dont 21 mortelles sur 500.000 sujets traités par les inhibiteurs (73)

II. LES MECANISMES INVOQUES

a) Au niveau du foie. l'inhibition par l'iproniazide de la monoamine-oxydase semble priver cet organe d'enzymes utiles pour la

détoxication des déchets métaboliques et des médicaments, ce qui expliquerait l'hépatotoxicité (1-2). Or nous avons vu que l'activité IMAO du nialamide au niveau du foie est huit fois inférieure à celle de l'iproniazide. C'est donc une sécurité supplémentaire, s'il en est besoin.

b) Pour certains, les troubles hépatiques seraient provoqués par les hydrazines libérées lors du métabolisme des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et la formation de ces substances est directement proportionnelle à la quantité d'acide isonicotinique excrétée dans l'urine.

Après injection d'iproniazide à des chiens, on trouve un taux important d'acide isonicotinique dans l'urine. Au contraire, la plupart du temps, le nialamide est excrété inchangé et l'urine contient seulement de petites quantités d'acide isonicotinique (11-12).

Ce rapide résumé des recherches faites sur la toxicité du nialamide nous montre qu'un de ses avantages sur l'iproniazide est son incontestable inocuité.

D. — APPLICATIONS CLINIQUES

1 EN PSYCHIATRIE

a) Posologie. — Le nialamide a été utilisé en psychiatrie à la dose d'environ 150 mg par jour en trois prises. Cette posologie peut présenter des variations légères, soit dans le mode de prescription (par exemple, deux prises, une le matin, une en début d'après-midi, la dose de 150 mg n'étant atteinte qu'au cinquième jour), soit dans la valeur de la dose elle-même qui va suivant les auteurs de 30 à 450 mg. Il semble, cependant, qu'une aussi forte posologie n'apporte rien de plus au point de vue thérapeutique.

Au bout de quelque temps et par paliers successifs, on

peut diminuer les doses de façon à trouver la dose minimum utile.

b) Indications. — Elles varient suivant les auteurs ; il est d'autre part, difficile de regrouper les différentes publications, la terminologie étant sensiblement différente suivant les auteurs

Parmi les différentes indications évoquées, il semble qu'on puisse retenir les états dépressifs simples, les dépressions d'involution sénile ou présénile (9-31-42), les mélancolies et les états dépressifs des psychoses maniaco-dépressives (42)

Pour les schizophrénies, les résultats sont contradictoires: s'ils ont été satisfaisants dans certains cas (43), dans d'autres, ils se sont avérés insuffisants, voire même nocifs, se traduisant alors par une aggravation de l'affection avec réactions agressives, impulsions, recrudescence des hallucinations et de l'activité délirante (76).

c) Résultats. — Pour obtenir l'effet thérapeutique, il faudra patienter pendant un certain temps 1 à 60 jours, en moyenne, de 12 à 15 jours (91) Pendant cette période, l'état clinique reste inchangé, il n'y a pas d'aggravation de la tension anxieuse, pas de phase d'excitation.

Puis apparaît une seconde phase, avec amélioration croissante de l'état thymique. Cette amélioration s'installe en souplesse les épisodes d'agitation sont d'ailleurs rares et calmés par la chlorpromazine ou mieux encore, par le bromure de calcium intra-veineux. L'insomnie est parfois plus accentuée et répond au doridène (22-23). L'action sur l'humeur est lente et progressive, les malades se montrent plus sthéniques, plus actifs, la levée de l'inhibition psychomotrice précède la modification de la tonalité de l'humeur (9).

Etant donné son action, le nialamide devra être évité dans tous les états d'excitation psychomotrice, les états d'anxiété et l'activité hallucinatoire et délirante.

II. EN CARDIOLOGIE

a) Posologie. — De nombreux auteurs se contentent de doses inférieures à celles utilisées en psychiatrie. Les doses les plus couramment prescrites sont de 75 à 100 mg en prises fractionnées dans la journée (64-73). Quelquefois, cette posologie s'avère insuffisante et 150 (19-20) à 300 mg peuvent alors être nécessaires (70).

b) Indications. — Les différents auteurs pensent que les indications du nialamide sont beaucoup plus larges que celles de l'iproniazide, ses accidents secondaires étant beaucoup plus bénins et plus rares (20).

De plus, les accidents hypotensifs étant exceptionnels, le nialamide pourra être utilisé dans les traitements ambulatoires (70).

La seule contre-indication sera d'ordre psychologique. L'importance du soulagement ressenti par le malade et l'action euphorisante de la drogue peuvent être responsables d'une reprise inconsidérée de l'activité. Ceci peut avoir pour le malade de fâcheuses conséquences que le médecin devra prévenir.

c) Résultats. — Au bout d'un laps de temps qui va de 4 à 6 jours (70) à 1 à 3 semaines (20), la disparition des crises est obtenue. Le tableau ci dessous résume les résultats obtenus par 4 auteurs sur un nombre total de 62 cas. On obtient 28 bons résultats (45 °/° des cas), 16 résultats moyens (26 °/°) soit au total 71 °/° de résultats satisfaisants.

ACTION CLINIQUE DU NIALAMIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE

Auteurs :	Cas	+++	++	± 0
MORETTI (France)	6	4	0	2
RIVIER (Suisse)	21	9	6	6
SCOPPOLA (Italie)	10	10	0	0
THALLER (Autriche)	25	5	10	10
	62	28	16	18
	100 °/°	45 °/°	26 °/°	29 °/°

En dehors des résultats obtenus sur la douleur, il faut cependant tenir compte de l'évolution de la maladie coronarienne elle même Il ne semble pas que le nialamide ait sur ce point une action bien différente de celle des autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase. en particulier, on ne signale aucune action sur l'E C G.

d) Actions secondaires. —

— *Hypotension artérielle.* Nous avons vu, à propos de l'iproniazide, que l'effet secondaire le plus dangereux était l'hypotension orthostatique Qu'en est-il pour le nialamide ?

Nous avons déjà signalé que des doses de 20 mg/kg entrainent chez l'animal, en même temps qu'une vaso-dilatation coronarienne, une hypotension artérielle Aux doses thérapeutiques et chez l'homme il n'en est pas de même La plupart des auteurs affirment *l'absence de toute hypotension* (20-46-54-70-22-23-81) D'autres auteurs, Vaisberg et Coll (1 cas sur 60) (79), Thaller (12 cas sur 25) (78), Proctor (1 cas sur 50) (65) en ont cependant signalé.

De toute façon, *ces variations tensionnelles n'ont jamais entraîné d'accident et n'ont motivé aucun arrêt de traitement.*

Il ne faut cependant pas oublier que certains médicaments comme la chlorothiazide et ses dérivés, employés en association avec le nialamide, peuvent accroître cette tendance à l'hypotension et la rendre dangereuse pour le malade

— *Hépatotoxicité.* Nous avons dit par ailleurs, ce qu'il fallait penser de l'hépatotoxicité des inhibiteurs de la monoamine-oxydase en général, et du nialamide en particulier. Rappelons simplement que tous les auteurs qui se sont penchés sur la question ont conclu à l'absence de toute toxicité du nialamide sur le foie (9 - 23 - 41 - 42)

— *Autres actions.* Des perturbations métaboliques ont été signalées augmentation du calcium sanguin ionisé et baisse du calcium sanguin total qui passe de 105 à 82 mg/l Dans les urines on remarque, outre l'augmentation du potassium et du sodium, une baisse du magnésium On trouve une baisse légère

de l'excitabilité aux temps courts qui correspond à une hypercalcémie qui apparait vers le douzième jour.

Pour les auteurs, c'est là une réponse aspécifique qu'on retrouve lors de tout traitement à action stimulante (23)

On peut observer aussi de la transpiration (4-70) du tremblement, de l'excitation avec insomnie facilement vaincue par des sédatifs (42), des effets atropiniques (sècheresse de la bouche, vertiges) (4). D'autres, au contraire, affirment que le nialamide n aurait aucune action sur le sommeil (70) et remarquent l'absence de tout trouble de type atropinique (41) ou d'impuissance sexuelle (70) troubles qui ont été signalés pour l'iproniazide.

Enfin, l'administration de nialamide a pu être responsable de troubles digestifs divers : épigastralgies qui cessent malgré la continuation du traitement (41), nausées (70), vomissements (65), constipation (4).

Cette longue énumération d'actions secondaires pourrait faire croire à leur extrême fréquence ou a leur intensité. En réalité, nous l'avons déjà dit, les effets secondaires n'entraînent un arrêt du traitement que de façon vraiment exceptionnelle (Proctor 1 cas pour nausées et vomissements) (65).

La fréquence des accidents secondaires varie suivant les auteurs de 4 °/° (65) *à 13 °/°* (55).

De plus, l'absence de danger par hypotension et son efficacité thérapeutique permettent d'envisager le nialamide comme un médicament ambulatoire de la douleur angineuse.

CHAPITRE TROISIEME

RECHERCHES PERSONNELLES

(ETUDE CLINIQUE DU NIALAMIDE DANS 57 CAS D'ANGINE DE POITRINE)

Devant les résultats obtenus, tant en France qu'à l'étranger, par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase dans l'angine de poitrine, nous avons soumis au traitement par le nialamide un certain nombre de coronariens.

Au début, nos prescriptions ont été assez prudentes et réservées à des cas relativement graves. Par la suite, devant les résultats obtenus et l'absence d'effets secondaires graves, nous avons pu étendre le champ de nos indications.

A. — CONDITIONS DE TRAITEMENT

I. LES MALADES

Notre étude porte sur 57 malades en traitement uniquement ambulatoire.

La prédominance habituelle du sexe masculin chez les coronariens est retrouvée, puisque nous avons traité seulement 19

femmes pour 38 hommes

La répartition suivant l'âge n'a aucune valeur particulière le plus grand nombre de cas étant rencontré entre 60 et 70 ans (13 hommes et 12 femmes). La moyenne d'âge était de 65 ans (66 ans pour les hommes et 63 ans pour les femmes), les âges extrêmes étant de 46 et 85 ans pour les hommes 43 et 77 ans pour les femmes.

Une surveillance continue et attentive étant difficile lors d'un traitement ambulatoire, nous avons réservé le traitement par le nialamide à des malades rebelles aux différents traitements antérieurs, tout au moins au début.

C'est ainsi que 35 malades avaient subi des traitements le plus souvent à base de vaso-dilatateurs (28 cas), anti-coagulants (15 cas), dérivés de la trinitrine (3 cas), iode (3 cas), striadyne (2 cas), tranquillisants (1 cas).

Si la trinitrine utilisée au moment des crises entraînait une amélioration immédiate, le traitement de fond avait été complètement inefficace, du moins sur la fréquence des crises.

Notons enfin, que 4 malades avaient été traités par l'iproniazide : 3 cas avec succès, le quatrième qui fut un échec pour l'iproniazide, le sera aussi pour le nialamide.

Parmi les affections associées, c'est l'hypertension artérielle qui revenait le plus fréquemment (12 cas), mais on trouvait aussi des insuffisances cardiaques (dont 4 assez marquées), des bouffées d'extra-systoles (2 cas), deux ulcères d'estomac en évolution, deux P.S.H. et une arthrose cervicale, deux artérites, une lithiase rénale, des séquelles de tuberculose pulmonaire et seulement un diabète.

Enfin, quatre de nos malades présentaient des troubles psychiques évidents à type dépressif, tandis que trois étaient des anxieux.

Les crises angineuses étaient très variables dans leur ancienneté, leur nombre et leur intensité, allant des crises typiques à l'effort, répétées plusieurs fois dans la journée (20 cas), aux crises spontanées le plus souvent post-prandiales, surtout rencontrées chez les 12 malades ayant fait antérieurement un infarctus du myocarde.

Certains ne présentaient que des douleurs légères et peu fréquentes. D'autres par contre, souffraient au moindre effort ce qui leur interdisait pratiquement toute activité. Cinq avaient présenté de véritables états de mal angineux dans leurs antécédents (3 ans auparavant au maximum).

L'ancienneté des crises était en moyenne de trois ans et six mois, au maximum de quinze ans.

Quant aux infarctus, leur installation remontait à moins de dix ans avant la mise en train du traitement par le nialamide et pour huit d'entr'eux à l'année précédente.

A l'électrocardiogramme, 6 tracés étaient normaux, 14 montraient des séquelles d'infarctus. Les autres présentaient des altérations évidentes d'insuffisance coronarienne ainsi que dans six cas un bloc de branche gauche et dans un cas une fibrillation auriculaire.

II. CONDUITE DU TRAITEMENT

a) Posologie. — Au début le nialamide a été prescrit à des doses faibles : 25 mg trois fois par jour. Mais devant un certain nombre d'échecs, nous avons été amenés à augmenter la dose et nous nous sommes fixés à 50 mg trois fois par jour.

Cette augmentation de posologie nous a donné satisfaction. Nous l'avons maintenue pendant un mois puis nous avons soumis le malade à un traitement discontinu de quinze jours par mois avec la même posologie.

b) Association. — Le nialamide n'étant dans notre esprit qu'un traitement symptomatique, n'a jamais été employé seul et généralement associé, soit à un traitement anticoagulant au long cours, ce qui fut l'exception, soit à une médication vaso-dilatatrice régulière.

Evidemment, nous avons ajouté chaque fois que cela nous a paru nécessaire un traitement des affections associées (toni-cardiaques, diurétiques, hypotenseurs...).

c) Surveillance. — Nous nous sommes contentés de contrôles de la tension artérielle et de l'électrocardiogramme à intervalles réguliers.

B. — RESULTATS

Ils ont été favorables. Nous avons pu suivre certains de nos malades pendant près de deux ans. Le succès de la thérapeutique nous a souvent permis (20 cas) d'adopter un traitement discontinu qui permet de soulager le malade tout en diminuant la quantité de médicaments absorbés.

Nous avons résumé dans les tableaux suivants les observations de 57 de nos malades. Nous les avons classés dans plusieurs rubriques suivant un critérium clinique et électrique : malades ayant présenté un infarctus récent ou ancien, un état de mal angineux, des crises angineuses spontanées, des crises d'effort ; enfin, dans un dernier tableau nous avons groupé ceux de nos malades qui ne présentaient aucune altération du tracé électro-cardiographique.

RESUME DES OBSERVATIONS

NIALAMIDE DANS LES DOULEURS SEQUELLES D'INFARCTUS

INFARCTUS RECENTS

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 1 Mr. CAR... 60 ans. Infarctus antérieur étendu de 6 mois.	— Infarctus suivi de douleurs précordiales au moindre effort. — H.T.A. 25/13, avec accident pulmonaire aigu (O.A.P.).	— T. ant : Anticoagulants + Persantine avec persistance des douleurs. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Pas d'action sur la H.T.A.
OBSERVATION N° 2 Mr. CAR... 74 ans. Infarctus antérieur étendu, datant de 7 mois.	— 4 à 5 jours avant infarctus, quelques crises d'effort et spontanées. — Mars 1961, Infarctus – puis crises d'effort, une par jour. — Souffle systolique de pointe.	— T. ant : Anticoagulants + Papaverine + Néosynéphrine avec persistance des douleurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE	— BONS avec amélioration du tonus psychique. — 2 crises légères, durant la période où le malade ne prend pas le NIALAMIDE.
OBSERVATION N° 3 Mr. VIG... 68 ans Infarctus antérieur étendu, datant de 8 mois.	— Persistance des douleurs précordiales depuis Infarctus	— T. ant : Héparine + Vasodilatateurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE	— BONS
OBSERVATION N° 4 Mr. FEN... 57 ans Infarctus antérieur étendu, datant de 10 mois avec signes d'Ischémie diffuse	— Coronarien connu, depuis 5 ans — Depuis Infarctus, crises d'effort — Déprimé, au point de vue psychique	— T. ant : Vasodilatateurs — T.actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE.	— BONS — Amélioration psychique
OBSERVATION N° 5 Mr. GRE... 56 ans Infarctus postérieur datant de 6 mois	— A présenté une crise douloureuse», avec T.A. 15/8 pendant 6 heures — Ethylisme	— T. ant : Anticoagulants + Analeptiques cardio-vasculaires. + Papaverine (avec angor d'effort) — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE	— BONS — Actuellement en traitement discontinu 15 jours par mois.

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 6 Mr. BRU... 58 ans Infarctus postérieur datant de 9 mois.	— 4 à 5 crises, non douloureuses, spontanées, constrictives avec sensation de mort imminente. — Amputé en 1931, pour tumeur blanche du genou. — Nephrectomie en 1951, tuberculose rénale.	— T. ant : Anticoagulants + Vasodilatateurs avec persistance des crises au moindre effort. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Actuellement : 10 jours NIALAMIDE 10 jours TRANQUILLISANTS
OBSERVATION n° 7 Mr. BEN K... 58 ans Infarctus antéro-latéral étendu datant de 4 mois.	— *1* crise douloureuse prolongée	— T. ant : ? — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 + PERSANTINE	— BONS
OBSERVATION n° 8 Mr. SEV... 67 ans. Infarctus antéro-latéral datant de 12 mois.	— Présente Angor d'effort depuis 9 mois — Crises récidivantes de tachycardie ventriculaire traitées par PRONESTYL (8 à 10 fois), déclanchées par certaines crises ang.	— T. ant : ? — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS, mais mort subite en septembre 1961 — Ne présentait plus de crise de tachycardie.

INFARCTUS ANCIENS (Plus de 1 an)

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 9 M. GAL... 77 ans Infarctus antérieur avec surcharge gauche, datant de 3 ans.	— Coronarien depuis 5 ans présente crises d'effort. (lever, marche ...) — Insuffisance cardiaque et hypertension associées	— T. ant : ? — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 associé au traitement de son insuffisance cardiaque.	— BONS — Actuellement 15 jours par mois. — Insomnie — Troubles de l'accomodation.
OBSERVATION N° 10 Mr. LAP... 53 ans Infarctus antérieur, et signes d'ischémie résiduelle, datant de 10 ans.	— Depuis juillet 1951, angor d'effort et 2 ou 3 crises spontanées nocturnes typiques. — Psychasthénique anxieux. — T.A. 14/8. — Bouffées d'extrasystoles.	— T. ant : Diacromone — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Actuellement discontinu. — T.A. 12/7. — Amélioration psychique.
OBSERVATION N° 11 Mr. AND... 65 ans Infarctus postérieur datant de 5 ans.	— Depuis 1 mois, crises spontanées intenses, nocturnes, angoissantes non douloureuses — Insuffisance cardiaque gauche, d'origine coronarienne. — Bouffées d'extrasystoles. — Séquelles de collapsothérapie pour tuberculose pulmonaire entrainant une insuffisance respiratoire avec cyanose.	— T. ant : 0 — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + DIGITALINE + DIURETIQUES + MICORENE	— BONS
OBSERVATION N°12 Mr. POU... 73 ans. Infarctus postérieur datant de 6 ans.	— Depuis 1 an, crises post-prandiales. — Anticoagulants ont été responsables d'une hémorragie méningée.	— T. ant : Anticoagulants — T. actuel : 3 × 50 — 10 jours par mois (NIALAMIDE) + VASODILATATEURS	— BONS — Insomnie
OBSERVATION N° 13 Mr. TES... 46 ans. Infarctus postérieur il y a 6 ans.	— Depuis, crises d'effort. — Etat psychique déprimé.	— T. ant : Anticoagulants — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 15 jours par mois.	— BONS, avec amélioration psychique.
OBSERVATION N°14 Mme RIC... 56 ans Aurait présenté 2 infarctus en 1955 et 1960. Actuellement Ischémie antérolatérale, sans signe de nécrose.	— De 1955 à 1960, crises d'angor. — Douleurs fréquentes au moindre effort. — Arthrose cervicale avec acroparesthésie des 2 membres	— T. ant : Anticoagulants + Trinitrine + Diacromone — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + VASODI LATATEURS.	— BONS

NIALAMIDE DANS L'ETAT DE MAL ANGINEUX

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 15 Mr De H. 67 ans Ischémie antérieure aigue dont les signes sont améliorés en cours de traitement	— Etat de mal angineux avec chute de la T.A. et légère température, il y a 6 mois. — Petites crises de courte durée après chaque repas — Aorte déroulée	— NIALAMIDE 3 × 50 + VASODILATATEURS	— BONS — Arrêt de traitement d'ou reprise des crises post-prandiales.
OBSERVATION N° 16 Mr ARN . 63 ans. Ischémie antérieure étendue	— Douleurs angineuses importantes avec collapsus.	— T. ant : Héparine + V.D. avec persistance des douleurs post-prandiales — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE.	— Actuellement discontinu. — BONS
OBSERVATION N° 17 Mr. THE 59 ans. Ischémie post-aigüe	— Etat de mal angineux avec chute de tension. — Puis douleurs légères.	— T. ant : Dolosal — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + HEPARINE + PERSANTINE	— BONS
OBSERVATION N° 18 Mr. BOU.. 48 ans. B.B.G.	— Etat de mal angineux il y a 1 ans, puis crises d'effort et nocturnes. — Fortement géné dans son travail (Invalidé).	— T. ant : Anticoagulants + Heptamyl — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Impotence nulle.
OBSERVATION N°19 Mme PLA... 63 ans. Signes d'ischémie diffuse améliorés pendant le traitement.	— Angineuse depuis 5 ans — Etat de mal il y a 3 ans (1959) — T.A. 16 / 9 — Déprimé par son état.	— T. ant : Anticoagulants + Marsilid (2 par jour) avec de bons résultats. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — T.A. 13,5 / 7 - — Amélioration psychique.

CRISES ANGINEUSES SPONTANEES AVEC E.C.G. PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°20 Mr BRU . 62 ans. — Ischémie antérieure. — Crises depuis 15 jours.	— Une crise spontanée de forte intensité, puis crises d'effort. — Association d'une P.S.H. droite bloquée	— T. ant : 0 — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + BUTAZOLIDINE.	— Assez bons, avec persistance de quelques crises à l'effort. — Infarctus postérieur en cours d'évolution. — Pas de T.A. — Etat psychique nettement amélioré.
OBSERVATION N°21 Mr. BEN .. 57 ans Ischémie antérieure. — Crises depuis 3 mois	— 3 à 4 crises par jour certaines à l'effort, d'autres spontanées mais toujours très intenses. — Association d'une H.T.A. 23/11. - et ulcère d'estomac. — Lithiase rénale bilatérale — Transplanté.	— T. ant : Sarpagan — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 + PERSANTINE 3 × 2 c	— BONS — Actuellement : Traitement intermittent 15 jours par mois.
OBSERVATION N°22 Mr PER 56 ans Ischémie antérieure très étendue qui regresse — Crises depuis 4 mois	— Il y a 4 mois une crise particulièrement violente qui dura, environ 5 heures. — Depuis, 2 à 3 crises spontanées par jour.	— T. ant Anticoagulants + Vasodilatateurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE	— BONS — A repris son travail.
OBSERVATION N°23 Mr TES 72 ans Ischémie antérieure + Surcha geventriculaire — crises depuis 15 ans	— 10 à 15 crises, par jour, spontanées et d'effort. — Association d'une insuffisance cardiaque légère. — Bronchite chronique. - Emphysème.	— T ant . Marsilid depuis 2 ans avec résultats excellents. — T. actuel : Depuis 8 mois : NIALAMIDE 3 × 50 + Toni cardiaques et Diurétiques.	— BONS, mais reprises des crises lors d'un arrêt prolongé du traitement. — Actuellement : traitement discontinu.

CRISES ANGINEUSES SPONTANEES AVEC E.C.G PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°24 Me LARG .. 75 ans Ischémie antérieure Présente des crises depuis 6 mois.	— Première crise, il y a 5 ans, violente, qui a duré plusieurs heures, avec nausées, vomissements, blocage respiratoire, sans température. — Pas de crise pendant 6 mois, puis 2 crises spontanées par jour avec gêne respiratoire.	— T. ant : Diacromone + Iode. — T. actuel : depuis 6 mois : NIALAMIDE 3 × 25	— BONS — Traitement discontinu 15 jours par mois.
OBSERVATION N°25 Me LAB 43 ans Ischémie antérieure. Crises depuis 7 mois.	— Deux crises spontanées très intenses par jour.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 persistance de crises au coucher. NIALAMIDE 3 × 50 DIACROMONE	— BONS
OBSERVATION N°26 Me SEV... 67 ans — Ischémie antérieure étendue Crises depuis 7 mois.	— Une crise spontanée chaque nuit — T.A. 15/9 -	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 7 jours / 15	— BONS — T.A. 13/7 -
OBSERVATION N° 27 Me LART... 59 ans — Ischémie antérieure Crises depuis 28 mois.	— Ménopause tardive. — Crises peu nombreuses et légères	— T. ant : Diacromone, sans effet — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + SEDATIFS	— BONS — Insomnie, bouche sèche.
OBSERVATION N°28 Me MAI 69 ans — Ischémie antérieure Crises depuis 4 ans	— 3 à 4 crises spontanées par jour, nécessitant la consommation de 4 à 6 dragées de TRINITRINE par jour — Autrefois : T A. 25/13 Janvier 1960 : T.A. 20/11.	— T. ant : Cotamine Adénosine Théophylline — T. actuel : NIALAMIDE 4 × 50 + DIACROMONE.	— BONS. - Nausées vertiges. — T.A. passe de 20/11 à 14/9 -

CRISES ANGINEUSES SPONTANEES AVEC E.C.G. PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°29 Me DUC... 64 ans — Ischémie antéro-latérale. — Crises depuis 18 mois.	— Crises nocturnes quotidiennes. — H.T.A. associée assez mal tolérée 20 / 12 - (Vertiges, dyspnée d'effort).	— NIALAMIDE 3 × 50 + TRANQUILLISANTS.	— BONS — Actuellement 15 jours par mois. — Sans effet sur la T.A.
OBSERVATION N°30 Mr MEI .. 61 ans — Ischémie antéro-latérale — Crises depuis 10 ans	— Présentait à la fois des crises spontanées et d'effort.	— T.ant. : Diacromone + Anticoagulants + Repos absolu, sans effet sur les douleurs. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + VASODILATATEURS.	— BONS — Actuellement 15 jours par mois.
OBSERVATION N°31 Mr DUC. . 48 ans Ischemie postérieure Crises depuis 2 ans.	— Présentait 10 crises par jour, à la fois, spontanées et d effort — Très fortement invalidé (Maintenant vie normale)	— T. ant : Diacromone + Striadyne Entraîne une certaine amélioration. T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE + TRANQUILLISANTS	— BONS. — 8 jours/ toutes les 3 semaines.
OBSERVATION N°32 Me GAZ 77 ans — Bloc de branche gauche incomplet — Surcharge ventriculaire gauche — Crises depuis 10 ans	— Crises spontanées nocturnes importantes (durée trois heures) . et d'effort. — Association d un I V.G. avec galop et stase pulmonaire.	— T ant Vasodilatateurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + TONI-CARDIAQUES.	— BONS en 8 jours

CRISES ANGINEUSES D'EFFORT AVEC E.C.G. PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°33 Mr. CAU... 84 ans Ischémie antérieure Crises depuis 18 mois.	— Crises douloureuses à la marche, d'intensité très importante. (10 par jour environ).	T. ant : Diacromone + Striadyne réduisant le nombre des crises à 2 par jour. — T. actuel : NIALAMIDE 2 × 50 + PERSANTINE pendant 6 mois. — Puis arrêt du traitement, entrainant la reprise des crises (Nocturnes spontanées) NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — DECEDE
OBSERVATION N°34 Mr. LAP... 52 ans — Ischémie postérieure — Crises depuis 20 mois.	— Une à 2 crises par jour au travail. — H.T.A. (18/10) associée.	— T. ant : Vasodilatateurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 — Bon résultat, puis abandonne le traitement et prend Anticoagulants. — Réapparition des crises. — Actuellement : NIALAMIDE 4 × 50 PERSANTINE	— BONS — T.A. inchangée
OBSERVATION N°35 Mr. BRE... 66 ans. — Ischémie antérieure — Crises depuis 6 ans.	— Crises d'effort. — Association d'une ARTERITE du M.I. gauche, avec claudication intermittente.	— T. ant : Iode + Duvadilan + Diacromone + Hydergine — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25	— BONS — Discontinu 15 jours par mois. — Amélioration clinique de son artérite quoique oscillomètrie non modifiée,
OBSERVATION N°36 Me FAU... 57 ans — Ischémie antérieure étendue. — Crises depuis 3 ans	— Crises d'effort. — Anxieuse, neurotonique (variations tentionnelles, crises de tachycardie paroxystique à début brusque et fin dégradé).	— T. ant : Vasodilatateurs + Tranquillisants — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + TRANQUILLISANTS.	— BONS — Pas d'action psychique.

CRISES ANGINEUSES D'EFFORT AVEC E C G. PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 37 Mr DUP.. 55 ans. — Ischémie antéro-latérale. — Crises depuis 7 mois.	— Crises d'effort peu nombreuses — Douleurs thoraciques diffuses — Anxieux.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Discontinu 15 jours par mois. + PERSANTINE — Action nulle sur le psychisme
OBSERVATION N° 38 Mr. MAT... 81 ans. — Ischémie antéro-latérale + surcharge gauche — Crises depuis 8 mois.	— Une crise post-prandiale — T.A. 19/8	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25	— BONS — Avec amélioration de l'état psychique. — T.A. sans changement.
OBSERVATION N° 39 Mr TOU .. 85 ans. — Ischémie antéro-latérale + surcharge gauche — Crises depuis 10 mois	— Crises qui durent 10 minutes», avec salves d'extrasystoles. — Souffle mitro-aortique — Aorte déroulée.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + VASODILATATEURS	— BONS — DECEDE
OBSERVATION N° 40 Mr. LAS... 67 ans — Ischémie antéro-latérale + surcharge gauche — Crises depuis 15mois	— Crises fréquentes à l'effort — Petite H T A avec insuffisance ventriculaire gauche — Artérite droite.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 + TONI-CARDIAQUES + DIURETIQUES	— BONS — Douleurs artéritiques améliorées. — Insomnie importante même avec dernière prise à 17 heures. — MORT SUBITE
OBSERVATION N° 41 Mr. BEL . 68 ans — Ischémie antéro-latérale étendue et surcharge gauche — Crises depuis 4 ans	— Crises à la marche et de forte intensité, et crises spontanées — Séquelles d'hémiplégie traumatique — P S H. bilatérale	— T. ant : Vasodilatateurs — T actuel . NIALAMIDE 3 × 50	— BONS. — Discontinue 15 jours par mois

CRISES ANGINEUSES D'EFFORT AVEC E.C.G. PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N° 42 Me ROT.. 60 ans – Ischémie diffuse Crises depuis 8 mois.	— 3 à 4 crises par jour à l'effort	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25	— BONS — Arrêt du traitement reprise des crises
OBSERVATION N°43 Me LAN... 66 ans —Insuffisance coronaire chronique. Crises depuis 20 mois.	— 1 à 2 crises par jour au travail. — H.T.A. à 20/10	— T. ant : Diacromone. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — T.A. 16/9. — Discontinue, 15 jours par mois.
OBSERVATION N°44 Mr. DUB... 81 ans Ischémie diffuse. Crises depuis 9 ans.	— Crises importantes, dont une avec syncope — Dyspnée d'effort. — Coeur sénile	— T. ant : Anticoagulants + vasodilatateurs — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + VASODILATATEURS.	— BONS
OBSERVATION N°45 Mr. ARA... 64 ans. –Ischémie diffuse. Crises depuis 10 ans.	— Crises à l'effort (10 environ, très invalidé). — 2 crises par jour, post-prandiales, dont une très importante, qui a duré 5 heures.	— T. ant : 2 dragées TRINITRINE à la crise. + Dérivés = traitement de fond. — T. actuel : NIALAMIDE 2 × 50 + PERSANTINE 3 × 2	— Ne subsiste plus, qu'une légère crise au coucher — Insomnie.
OBSERVATION N°46 Mme ESP... 64 ans. Ischémie postérieure Crises depuis 10 ans.	— Quelques crises d'effort, d'intensité moyenne associées à une H.T.A. à 19/10 - donnant des troubles occulaires	— T. ant : Serpasil + Solurutine + Iode — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + SERPASIL	— BONS, avec amélioration de l'E.C.G. — Insomnie. — T.A. 16/9 - mais chute plutôt dûe au SERPASIL
OBSERVATION N°47 Mr. CLA... 59 ans — Ischémie postérieure Crises depuis 6 ans	— 3 à 4 crises par jour, avec recrudescence hivernale (10) et quelques crises post prandiales. — Association d'un ulcère en évolution	— T. ant : Tranquillisants et dérivés de la TRINITRINE, entrainant une légère amélioration — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS, résultats, pendant 3 mois, mais ensuite reprise évolutive de l'ulcère avec intolérance absolue — MARPLAN donne des résultats identiques.

CRISES ANGINEUSES D'EFFORT AVEC E C G PERTURBE

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°48 Me COS .. 64 ans — B B G Incomplet Crises depuis 1 an	— 2 à 3 crises par jour prolongées, avec crises spontanées associées. — Arthrose cervicale associée, très douloureuse. — T.A 19/8	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + BUTAZOLIDINE.	— BONS — Persistance des douleurs dûes à l'arthrose. — T.A., sans changement.
OBSERVATION N°49 Me CAS 57 ans — B B G crises depuis 6 ans	— Crises d effort capricieuses. — Etat psychique très altéré. (Dépressif)	— T. ant. : Anticoagulants + Vasodilatateurs sans résultat. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Discontinu, 15 jours par mois depuis 1 an. — Amélioration psychique.
OBSERVATION N°50 Mr CAP 71 ans — B B G + fibrillation auriculaire + surcharge ventriculaire gauche + Ischémie antérieure étendue — Crises depuis 21 jours	— 5 à 6 crises par jour, de forte intensité — I V G associée	— T. ant : Digitaline + Diurétique — T. actuel : DIGITALINE + DIURETIQUES + NIALAMIDE 3 × 25	- BONS. Discontinu, 15 jours par mois. — Traitement abandonné pendant 3 semaines = reprise des douleurs
OBSERVATION N° 51 Mr GISP 68 ans — B B G Crises depuis 10 ans	— Crises d effort banales — 3 à 5 crises par jour	— T. ant : Toni cardiaques discontinus. IPRONIAZIDE sans succès — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 Bon résultat pendant 48 heures puis : NIALAMIDE 3 × 50	— Bon résultat pendant 8 jours, puis reprise des crises. — Le malade est mort en état de mal angineux.

NIALAMIDE DANS LES DOULEURS ANGINEUSES AVEC E C G NORMAL

ETIOLOGIE	CLINIQUE	THERAPEUTIQUE	RESULTATS
OBSERVATION N°52 Mme CAS . 63 ans — Les crises remontent à 5 ans.	— Douleurs angineuses d'effort, traitées avec succès pendant 3 ans, par DUVADILAN - DIACROMONE. Puis douleur intense pendant 48 heures, avec Ischémie antérieure aigüe, étendue. — T A 18/10- — H V G. Aorte déroulée.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50 + PERSANTINE 3 × 2	— BONS — T.A. inchangée.
OBSERVATION N°53 Mme BED 67 ans Crises depuis 3 mois.	— Douleurs à l effort et au froid — T.A. 18/9 - — H.V.G. - Aorte déroulée.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 ×50	— BONS — Discontinu, 15 jours par mois . — T.A. inchangée.
OBSERVATION N°54 Mme LES . 68 ans Crises depuis 7 mois, au coucher.	— H.T.A. associée 19/9 - — Souffle mitro-aortique avec aorte déroulee.	— T. ant : TRINITRI NE et dérivés + Hydergine avec résultats médiocres. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 50	— BONS — Si arrêt prolongé, reprise des crises. — T.A. 17/10.
OBSERVATION N°55 Me PIQ .. 68 ans Crises depuis 11 ans.	— Douleurs à l'effort — H.V.G.	— T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 après un traitement par MARSILID qui avait donné un excellent résultat.	- BONS — Discontinu — Si arrêt prolongé, reprise des crises au bout de 10 jours.
OBSERVATION N°56 Mr LAF. 53 ans. Crises depuis 7 mois	— Crises d'effort importantes.	— T. actuel : NIALAMI DE 3 × 25 + **STRIADYNE** + EXTRAIT DE COEUR	— BONS RESULTATS en 10 jours. Mais abandonne tout traitement (sauf DUVADILAN) = **Ischémie postérieure** au bout d'un mois, et crise. — Actuellement : NIALAMIDE 3 × 25 - 15 jours par mois.
OBSERVATION N°57 Mr. COL... 58 ans Crises depuis 4 ans.	— Crises d'effort de temps à autres, surtout 3 crises chaque nuit. — Crises : impression de mort imminente avec blocage respiratoire, sans douleur. — Légère H T A 17/9 -	— T. ant : Hydergine + Diacromone Il persiste 1 à 2 crises par jour. — T. actuel : NIALAMIDE 3 × 25 depuis juin 1960.	— Parfaits, reprise des activités normales. — En décembre 1960, T.A. (14/8). Ischémie antéro-latérale marquée. Pas de douleur. — Excès d'activité, et **mort subite** en janvier 1961.

Action sur la douleur. — Sur 57 cas, nous avons obtenu 52 très bons résultats avec disparition à peu près complète des crises. Trois cas ont donné un résultat moindre, mais cependant satisfaisant. Nous avons, d'autre part, enregistré une intolérance gastrique absolue et un échec total de la thérapeutique.

Nous reproduisons ci-dessous quelques observations qui nous paraissent particulièrement démonstratives.

OBSERVATION N°41

Mr. BEL... est un homme de 68 ans qui souffre de douleurs coronariennes depuis 4 ans.

Ces crises angineuses, typiques, sont constituées par des douleurs particulièrement violentes **à la marche et au moindre effort.** *Il présente aussi quelques crises spontanées souvent au coucher et après le repas.*

Ces douleurs qui cèdent spontanément au bout de quelques minutes et se répètent une dizaine de fois dans la journée sont rapidement maîtrisées par l'absorption d'une dragée de trinitrine (quelquefois deux).

Par contre, le traitement à **base de vaso-dilatateurs** *s'est montré d'une* **désespérante inefficacité** *sur la fréquence des crises.*

Au point de vue électrique, Mr BEL... présente des signes d'ischémie antéro-latérale étendue et une légère surcharge ventriculaire gauche.

Soumis au traitement par le nialamide seul, les crises ont **rapidement disparu** *(6 jours) et le malade a pu être mis à un traitement discontinu (15 jours par mois).*

OBSERVATION N°23

Mr. TES... est un homme de 72 ans qui présente des crises angineuses depuis 15 ans.

Ce malade a 10 à 15 crises d'effort ou spontanées par jour, qui avaient persisté malgré toutes les thérapeutiques classiques habituelles

mais avaient complètement disparu lors du traitement par l'iproniazide

Son électro cardiogramme montrait des signes d'ischémie antérieure associés à une surcharge ventriculaire gauche traduisant une légère insuffisance cardiaque. Ce malade était de plus un bronchiteux chronique et un emphysémateux

Le traitement par le nialamide associé aux tonicardiaques et diurétiques, a maintenu les résultats obtenus par l'iproniazide. Mais une **interruption prolongée du traitement** *(plus de deux mois) a entraîné une* **réapparition des crises** *au bout de cinq semaines environ*

Actuellement le malade est **parfaitement satisfait d'un traitement discontinu** *(15 jours par mois)*

OBSERVATION N° 45

Mr. ARA... 64 ans présentait à l'électro-cardiogramme une ischémie diffuse traduisant une insuffisance coronarienne qui se manifestait depuis dix ans par des crises angineuses

Ce malade présentait, en effet, des crises d'effort typiques qui ne cédaient qu'à l'absorption de deux dragées de trinitrine. Le malade signalait aussi une crise douloureuse particulièrement intense après chaque repas

Si les crises réagissaient favorablement à la trinitrine les **dérivés des nitrites n'avaient apporté aucune amélioration.**

Mr. ARA... fut mis au traitement nialamide 3 × 50 associé à la persantine. En quelques jours, les crises disparurent presque totalement ne laissant persister qu'une crise au coucher. Par contre, apparut **une insomnie qui fut rapidement maîtrisée en avançant la dernière prise** *de nialamide à 17 heures*

Ce malade que la crainte des crises retenait chez lui **peut désormais vaquer à de petites occupations** *qui ont complètement modifié sa façon de vivre.*

Nous avons vu, grâce à ces quelques observations, d'une part les résultats qu'on peut attendre du traitement, d'autre part un des inconvénients (bénin) le plus fréquent que nous avons rencontré

Nous allons reprendre maintenant, en les regroupant l'ensemble des résultats que nous avons obtenus

— Si *l'efficacité est assez régulière*, elle met, cependant quelques jours à s installer le plus souvent moins d une semaine. Il est à noter que *tout arrêt du traitement entraîne une reprise des crises douloureuses*, mais avec un temps de latence assez long pour permettre le plus souvent un traitement discontinu (15 jours par mois aux doses habituelles)

— Cette *amélioration spectaculaire paraît ne porter que sur l'élément douloureux* Ce n'est que dans trois cas, dont deux états de mal angineux, que nous avons pu constater une amélioration des tracés électriques, sans que l'on puisse établir le moindre rapport entre cette amélioration et le traitement.

— La disparition spectaculaire de la douleur a parfois des conséquences fâcheuses Le malade se croyant guéri, tant est grand le contraste avec l'état antérieur, reprend des activités normales. C'est ainsi que nous avons eu à déplorer trois morts subites et un infarctus du myocarde chez des malades complètement débarrassés de leurs crises et dont un au moins ne prenait plus aucune précaution Il est à remarquer que lors de l'installation de l'infarctus sous traitement, la douleur ne fut nullement supprimée.

De ce point de vue l'observation n° 57 nous parait particulièrement intéressante.

Mr COL..., 58 ans est venu nous consulter la première fois en février 1957 pour des crises non douloureuses de blocage respiratoire apparaissant à l effort A la meme époque à deux ou trois reprises, chaque nuit, le malade est réveillé par une sensation de mort imminente avec gêne respiratoire le tout durant quelques minutes.

A l'examen, on note un clangor aortique, une T A. à 17/9 avec une HVG sans signe électrique d'atteinte coronarienne

Jusqu'au mois de juin 1960, le malade est traité par des vaso-dilatateurs divers, diacromone, puis dérivés des nitrites et hydergine, puis duvadilan. *Ces thérapeutiques diminuent le nombre des crises sans cependant les faire totalement disparaître.*

A partir de juin 1960, nous instituons nialamide associé au duvadilan Dès lors, *les crises disparaissent totalement sauf, lors d'une courte période où le malade avait interrompu le traitement* (les crises sont alors réapparues au bout d'un mois)

En décembre 1960, nous revoyons le malade Sa tension est alors à 13/8 et il est apparu une ischémie antéro-latérale marquée avec des extra-systoles en salves

Ce malade ne prenant plus aucune précaution hygiéno-diététique (Mr. Col... faisait même du ski ! ! !) devait décéder subitement à la fin du mois de Janvier 1961

Nous voyons ici la maladie coronarienne évoluer de façon très démonstrative malgré l efficacité apparente de la thérapeutique.

— Rappelons enfin, qu'un cas fut particulièrement décevant, c'est celui de Mr. GIS... (observation n° 51)

Mr. GIS... 68 ans présentait depuis 19 ans deux à trois banales crises d'effort par jour.

A l'examen, on trouvait une tachycardie régulière, avec une TA à 13/8 ; la scopie montrait une grosse aorte avec une HVG et une aérogastrie A l'électrocardiogramme, un bloc de branche gauche

Ce malade fut mis au nialamide à la posologie habituelle, mais avec un succès assez inconstant puisque intermittent et toujours de courte durée (ex : le malade était soulagé pendant huit jours puis les crises réapparaissaient, notamment à l'occasion d'une indisposition passagère).

Au bout de quelque temps, il fallut reconnaitre l'échec Nous avons alors essayé l'isocarboxazide qui n'amena aucune amélioration

Deux mois plus tard ce malade devait mourir en état de mal angineux

Nous voyons là, à côté de l'échec des thérapeutiques classiques l'échec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase puisque l'iproniazide le nialamide et l'isocarboxazide furent successivement employés avec le même insuccès

Actions secondaires — Au premier plan des effets secondaires de l'iproniazide nous avions noté l'hypotension et les accidents hépatiques. Nous avons dit, par ailleurs, ce que nous pensions de la toxicité hépatique des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Signalons simplement que *nous n'avons rencontré lors de l'utilisation du nialamide aucun cas d'ictère*

Quant à la tension artérielle, elle fut abaissée dans 7 cas dont un était aussi en traitement par le serpasil (la tension est alors passée de 19/10 à 16/9)

Dans quatre cas, la tension fut abaissée de deux points, dans un cas de quatre points et dans un cas de six. Ce dernier malade a vu sa tension passer de 20/11 à 14/9 sans que cela entraîne aucun préjudice

Le nialamide a donc eu un léger effet hypotenseur dans 8 °/° des cas et plus notable dans 4 °/°

Nous avions noté que plusieurs de nos malades présentaient des altérations psychiques évidentes : soit à *type dépressif* (4 cas) *qui furent toujours nettement améliorés*, soit à *type anxieux où la thérapeutique fut beaucoup moins efficace* puisqu'un seul de nos trois malades fut amélioré

Un des inconvénients les plus souvent rencontrés fut *l'insomnie* (6 cas) On y remédia en prescrivant la dernière prise de nialamide pour 17 heures : un seul cas fut rebelle à cette procédure

Par ailleurs, nous avons noté plusieurs inconvénients mineurs comme *sècheresse de la bouche* (1 cas), *nausées* (1 cas), *vertiges* (1 cas)

Sur les *deux cas d'artérite*, un fut notablement amélioré La claudication intermittente disparut au bout de quelques jours de traitement sans modification cependant, de l'oscillométrie

Nous *n'avons, par contre, pas rencontré* divers autres effets secondaires signalés par les auteurs transpiration, tremblement, impuissance sexuelle, gêne à la miction, constipation...

Enfin dans la série de nos malades, deux présentaient un

[illegible] 4) cours d'une poussée évolutive : l'un d'eux [illegible] une hémiparésie gauche absolue avec vomissements et épi[illegible] au cours du troisième mois de traitement. L'isoniazide donna le même résultat quelques mois plus tard.

Au total nous avons constaté des effets secondaires dans 13 cas sur 57, *soit dans environ 22 % des cas*

CONCLUSION

Il semble donc que le nialamide soit une excellente thérapeutique symptomatique. Son action ne paraît pas empêcher l'évolution de la maladie. Il faut donc associer au nialamide des médicaments à visée étiologique et aussi insister auprès du malade sur les précautions qu'il doit prendre.

La relative rareté des effets secondaires et leur bénignité permettent de prescrire assez largement ce médicament même pour des traitements ambulatoires sans exposer le patient à de trop grands risques.

CHAPITRE QUATRIEME

DISCUSSION ET INDICATIONS

Nous avons vu que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ont une action certaine sur les douleurs coronariennes et particulièrement, le nialamide. Il nous reste à établir par quel mécanisme. Nous essaierons ensuite de voir s'il est des raisons qui permettent de prévoir l'efficacité de la drogue. Nous dirons enfin, quelles en sont les indications, les contre-indications et le mode d'emploi.

A. — MECANISME D'ACTION

La multiplicité des théories émises par les auteurs semble bien indiquer qu'on n'a pu déterminer «le» mécanisme de l'action des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. Chacune de ces hypothèses peut être défendue par un certain nombre d'arguments, mais aucune ne peut expliquer la totalité des faits. Peut-être les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ont-ils une action complexe à différents étages.

Pour agir sur une sensation douloureuse, on peut interve-

nir à trois niveaux

— au niveau de l'origine de la douleur
— au niveau du système de transmission
— au niveau de l'appareil de perception

I AU NIVEAU DU COEUR

a) par la modification du débit coronaire. — On a pensé rattacher l action des inhibiteurs de la monoamine-oxydase à une vaso-dilatation coronarienne et à une diminution de la quantité d'oxygène consommée par le myocarde

Pour le nialamide, à la dose de 20 mg/kg chez le chien chloralosé, on assiste à une vaso-dilatation des coronaires, en même temps qu'à une augmentation du taux d oxygène dans le sang veineux (52) Cette action aurait lieu par l'intermédiaire de la sérotonine (24).

En réalité, il n'y a pas de parallélisme entre l'efficacité clinique et la vaso-dilatation obtenue par les différents inhibiteurs de la monoamine oxydase De plus, les modifications du débit sont variables dans le temps pour un même composé En-fin, il faut noter que l'expérience citée ci-dessus a été réalisée chez le chien, avec des doses au moins dix fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique chez l'homme.

b) par l'augmentation du taux d'adrénaline et de noradrénaline dans le myocarde. — Le nialamide administré par voie intrapéritonéale à la dose de 20 à 100 mg/kg chez le rat et le cobaye a, expérimentalement augmenté le taux cardiaque de l'adrénaline et de la noradrénaline

On a soumis des chiens à des infarctus expérimentaux sous nialamide et sous des thérapeutiques vaso-dilatatrices diverses (papavérine, aminophylline) Il n'apparait pas de fibrillation ventriculaire et la durée de survie est augmentée dans le groupe traité par le nialamide (61) Ce phénomène avait déjà été mis en évidence à propos de l'iproniazide

De même, on avait noté une action protectrice de la noradrénaline vis à vis de la fibrillation ventriculaire au cours d'occlusions coronariennes aigues sans augmentation de l'étendue de la nécrose.

Il semble donc *que le nialamide*, de même que les autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase, *puisse avoir un effet protecteur du myocarde* par son action sur le taux local d'adrénaline et de noradrénaline.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord avec cette théorie Raab prétend, en effet que les catécholamines chez un animal en état d'hypoxie provoquent l'apparition de zones de nécrose au niveau du myocarde

c) par un effet anti-thrombosique. — En effet si on soumet les vaisseaux de l'oreille du lapin à des micro traumatismes endovasculaires, on s'aperçoit que les thromboses sont beaucoup plus importantes et beaucoup plus fréquentes dans le groupe témoin que dans le groupe traité par le nialamide Le nialamide n'a aucune action sur la coagulation sanguine proprement dite (75)

II. AU NIVEAU DE L'APPAREIL DE TRANSMISSION

L'hypotension orthostatique et divers effets secondaires (troubles de l'accomodation avec mydriase sècheresse de la bouche, retard de la miction, impuissance) souvent rencontrés lors de l'utilisation de l'iproniazide ont amené certains auteurs à penser que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase pouvaient avoir une action ganglioplégique.

En réalité, un tel effet ne peut être mis en évidence que par une perfusion directe du ganglion avec une solution d'iproniazide (37 - 38) Il parait difficile d'en conclure que ce mode d'action joue un rôle en thérapeutique.

III. AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, et le nialamide, élèvent le taux des catécholamines du cerveau et ont une action protectrice contre les convulsions induites par électrochoc. De plus, il est possible que le nialamide soit responsable d'une altération de la perception douloureuse. Il semble que l'iproniazide soit doué d'une action analgésique comparable à celle de la codéine (5).

Cette analgésie, par action centrale, est en fait bien discutable, car le nialamide a été utilisé dans des algies diverses et son action est loin d'être aussi constante ou satisfaisante que dans les douleurs coronariennes.

Enfin, on peut mettre sur le compte de propriétés psychotoniques du nialamide et des inhibiteurs de la monoamine oxydase une partie de leur efficacité dans le traitement des douleurs d'origine coronarienne. Leur action sur la dépression minimiserait le facteur psychogène dans le déclenchement des crises.

La multiplicité des mécanismes invoqués montre bien que nul n'est entièrement satisfaisant et justifie amplement les travaux en cours. Il semble cependant que l'efficacité des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ne soit pas le fait d'un mode d'action univoque, mais plutôt *«la résultante d'effets biologiques complexes dont l'importance varie d'un composé à l'autre et peut-être aussi d'un sujet à l'autre »*. (Laudrain)

B — INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Nous avons vu l'extrême diversité des malades soumis au traitement par le nialamide. Il nous paraît impossible de déterminer des critères de succès ou d'insuccès de la thérapeutique.

Ni l'âge ou le sexe des malades, ni la nature, l'intensité

ou l'ancienneté des crises, ni le tracé électrocardigraphique ne permettent de prévoir la réponse clinique à la thérapeutique administrée. On obtient à peu près toujours la même proportion de résultats favorables

Nous avons signalé que la tolérance était bonne, tout au moins aux doses que nous avons utilisées. A fortiori, aux doses généralement utilisées par les auteurs en cardiologie qui sont nettement inférieures à celles des traitements psychiatriques et aux nôtres.

A propos de notre malade ayant présenté une intolérance gastrique absolue (observation n° 47), nous ne pouvons tirer aucune conclusion de portée générale

Disons simplement que ce malade semble particulièrement intolérant aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase puisque trois corps de cette famille (l iproniazide, le nialamide, l isocarboxazide) ont été successivement abandonnés après un succès thérapeutique momentané.

On ne peut cependant pas voir dans l'ulcère d'estomac une contre-indication absolue à l'emploi des inhibiteurs de la monoamine-oxydase puisqu'un de nos malades porteur d un ulcère toléra parfaitement la thérapeutique

Les indications et les contre-indications découlent de l'action du nialamide sur l'angine de poitrine, sur le psychisme du sujet et enfin, des effets secondaires

En fonction des effets secondaires. — Nous avons vu que les effets secondaires étaient relativement rares et peu importants dans leurs conséquences.

La tension. — La plupart des auteurs (1-2-20) réservent la thérapeutique par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase aux cas rebelles à tout autre traitement. Cette modération dans l'étendue des indications tient à l'importance des actions secondaires, notamment l'hypotension orthostatique, constatées lors de l'utilisation de l'iproniazide.

Cette hypotension a pu avoir des conséquences fâcheuses,

soit en entraînant un ramollissement cérébral, soit même, en augmentant le collapsus dû à un infarctus du myocarde

Nous avons vu que l'hypotension due à l'utilisation du nialamide est bien moins importante et bien moins fréquente que celle de l'iproniazide. C'est cette relative rareté de l'hypotension qui nous a permis d'instituer un traitement ambulatoire et d'élargir nos indications

Nous pensons cependant, qu'il faudra surveiller la tension et éventuellement arrêter le traitement s'il se produisait une baisse des chiffres tensionnels pouvant constituer un risque pour le malade

Les accidents hépatiques. — Nous avons déjà dit ce que nous pensions des accidents hépatiques de l'iproniazide. Le nialamide semble, à ce point de vue, donner encore plus de sécurité. *Cependant, nous évitons de le prescrire chez les grands insuffisants hépatiques*

Les associations. — Parmi les associations médicamenteuses, il a été signalé que le chlorothiazide et ses dérivés pouvaient entraîner une exagération de la tendance à l'hypotension

Par contre, dans le cadre de la thérapeutique psychiatrique, le traitement associé se montra inoffensif et dépourvu d'action synergique indésirable. Ainsi, il a été démontré que le nialamide, contrairement aux autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase n'a pas un effet potentialisateur des tranquillisants et des barbituriques (4)

Enfin, un léger aldostéronisme ayant été signalé pour des produits voisins, il conviendrait peut-être de revoir le problème de la nocivité des inhibiteurs de la monoamine oxydase au cours de traitements très prolongés.

En fonction du psychisme. — *Une contre-indication demeure. Elle est d'ordre psychique.* Les malades, voyant leurs crises disparaître, ont tendance à se croire guéris, ils reprennent une

activité exagérée malgré l'avis du médecin et s'exposent à des accidents brutaux et graves

Il en est ainsi en particulier, d'un certain nombre de malades qui hostiles aux thérapeutiques prennent prétexte de la disparition des crises douloureuses pour négliger totalement les différentes prescriptions que nous avons pu ordonner.

Par ailleurs, nous évitons de prescrire le nialamide chez des sujets présentant un état d'excitation qui ne peut qu'être exacerbé par la thérapeutique

Il faut fouiller le passé, étudier le psychisme de l'individu afin de déceler d'éventuelles tendances censurées ou inapparentes et que cette médication pourrait révéler ou libérer. *Nous devons être, en particulier, très prudent chez tous ceux qui présentent des idées de suicide*

Par contre, il est des états psychiques qui favorisent l'action de la drogue et renforcent son indication. C'est le cas de tous les états dépressifs associés à l'angor et surtout les dépressions réactionnelles à la douleur angineuse. *L'association angine de poitrine-dépression réactionnelle est probablement une des indications les plus favorables de la thérapeutique par le nialamide*

En fonction de l'angor. — Enfin, il nous faut voir dans quels cas nous pouvons utiliser le nialamide Faut il donner ce médicament comme premier traitement de toute angine de poitrine ? Ou bien, devons-nous l'utiliser dans certains cas bien précis ?

L'indication princeps du nialamide demeure l'angine de poitrine rebelle aux thérapeutiques classiques et particulièrement invalidante Dans ces cas où le malade est particulièrement handicapé et où tous les autres traitements ont échoué, le nialamide permet d'espérer avec de rares inconvénients une amélioration certaine

Il en est de même pour l'angor «facile», c'est-à-dire qui est facilement déclenché, soit du fait de la maladie elle-même, soit du fait du psychisme du sujet

Enfin, il est des circonstances où le malade refuse ou ne peut absolument pas pour des raisons familiales, sociales... mener le mode de vie que nous lui conseillons. Dans ces cas là, le nialamide leur apportera un soulagement appréciable. Nous devons cependant ne pas perdre de vue que de tels malades courent un danger certain la thérapeutique n'ayant aucune action sur l'évolution de la maladie.

Les actions secondaires dangereuses étant rares, il semble que le nialamide puisse être assez largement prescrit quel que soit le type de la douleur angineuse. Nous pensons cependant qu'il n'est pas utile de le prescrire dans les affections bénignes ou débutantes où les thérapeutiques classiques et à visées étiologiques s'avèrent le plus souvent efficaces.

Quoi qu'il en soit, si l'efficacité du nialamide au point de vue symptomatique ne fait, à nos yeux, aucun doute, nous nous gardons bien de l'ordonner seul. *Nous devons insister auprès de chaque malade sur la nécessité de prescriptions hygiéno-diététiques sévères.*

De plus, il faut *toujours associer au nialamide une thérapeutique de fond* : anticoagulants, vaso-dilatateurs, antiscléreux, cardiotrophiques.

C. — MODE DE PRESCRIPTION

La plupart des auteurs prescrivent le nialamide à la dose quotidienne de 75 mg en trois prises par jour.

Nous pensons que la parfaite tolérance du nialamide permet des posologies plus importantes. Pour notre part, plusieurs échecs de la dose classique de 75 mg par jour nous ont amené à utiliser des doses habituellement réservées aux thérapeutiques psychiatriques. C'est ainsi que nous avons le plus souvent ordonné 150 mg par jour en trois prises, matin, midi et soir.

Dans quelques cas, une insomnie nous a amené à modifier

le mode de prescription au lieu d'associer à la thérapeutique des hypnotiques. Nous avons demandé à nos malades d'absorber le médicament au plus tard vers 17 heures. Le plus souvent, nos malades n'ont eu qu'à se féliciter de cette méthode.

Les crises ayant disparu au bout de quelques jours, nous avons cependant, maintenu le traitement avec la même posologie pendant un mois. Après ce délai, et ceci nous parait intéressant, nous avons pu maintenir le résultat thérapeutique avec un traitement discontinu de 15 jours par mois ou plus rarement, une semaine sur deux.

Dans quelques cas, des malades ont, de leur propre initiative, suspendu le traitement, ce qui a entrainé, chaque fois, une reprise des crises douloureuses dans un délai d'un mois environ

Nous avons le plus souvent, associé à la thérapeutique par le nialamide des médicaments à visée pathogénique : persantine (14 cas), vaso-dilatateurs (9 cas), sédatifs et tranquillisants (4 cas)...

CONCLUSION

Nous rapportons les résultats d'une étude personnelle de 57 cas d'angine de poitrine traités par un inhibiteur de la monoamine-oxydase, le nialamide

Nous avons vu que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase avaient une efficacité certaine sur la douleur d'origine coronarienne

Cette action n'est pas univoque, elle ne relève pas seulement d'un effet antalgique par inhibition centrale de la monoamine-oxydase. Elle semble plutôt la résultante d'effets biologiques complexes dont l'importance varie d'un composé à l'autre et, peut-être aussi, dans une certaine mesure, d'un sujet à l'autre. Cette affirmation semble valable pour le nialamide

Mais si le mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé, son efficacité ne fait aucun doute. Limitée jusqu'ici, dans la thérapeutique cardio-vasculaire, par l'importance de certains effets secondaires, en particulier par l'hypotension orthostatique, la prescription des inhibiteurs de la monoamine-oxydase semble avec le nialamide, pouvoir être plus largement étendue

Cet élargissement des possibilités d'emploi peut expliquer le pourcentage élevé de réponses favorables dans notre expérien-

ce personnelle . en effet, sur 57 malades traités par le nialamide nous n'avons eu que deux échecs absolus (dont un par intolérance gastrique).

Cependant, n'ayant pu définir aucun critère d'efficacité ou d'intolérance, nous pensons que l'existence de corps de la même famille mais de formule un peu différente permettra au praticien d'adapter le traitement aux réactions personnelles du malade.

Le nialamide, thérapeutique symptomatique, associé au traitement de fond toujours indispensable, permet en général de débarrasser le malade de la douleur angineuse qui, toujours gênante, constitue parfois une véritable infirmité.

Le soulagement procuré ne doit cependant pas faire négliger les précautions hygiéno-diététiques habituelles sans lesquelles le malade serait exposé à de graves accidents. Ceci est d'autant plus important avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase qui pourraient donner aux malades une impression de fausse sécurité.

Vu, Le Président,
DARDENNE.

Vu, Le Doyen,
Pour le Doyen, l'Assesseur
BLANC.

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 1er Juin 1962

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABAZA (A) et RUTLISBERGER (PA). — « Les IMAO en thérapeutique cardio-vasculaire » (Angine de poitrine et HTA) *La Semaine des Hopitaux — 1960, N°8, 710-716*

2 - ABAZA (A) et RUTLISBERGER (PA). — « L'iproniazide et les autres IMAO dans le traitement de l'angine de poitrine ». — *La presse médicale - 1960, 25, 963 - 966 . 1960, 27, 1049 - 1052.*

3 - AXELROD J. — « O - Methylation of epinephrine and other catechols in vitro and in vivo ». — *Science - 1957, 126, 400*

4 - AYD FJ.Jr, BIANCO E, ZULLO L. — « Treatment of depressive states in Ambulatory Patients ». — *Dis. Nerv. Sys. 1959, 20, N°8, Pt 2, Supp. 34*

5 - BACHTOLD (H), PLETSCHER (A). — « Einfluss von Isonicotinsaur-hydraziden auf den Verlauf der Korpertemperatur nach Reserpin, Monoaminen und chlorpromazin » *Expérientia - 1957, 13, 163.*

6 - BACQ (ZM). — « Pharmacodynamie dans le domaine du système nerveux autonome ». Pharmocodynamie biochimique — *(Masson Edit. 1954, P.99 - 131)*

7 - BARRERA (JA) et TURIELLA (RG). — « Tratamento del sin-

drome anginoso ». — *Pressa Med. Argent. — 1958, 45, 1560 . 1959 96 111*

8 - BERESFORT DAVIES (E). — « A pilot study of Nialamide at Cambridge ». — *J Soc. Scien., Lisboa, 1959, 123, Supp. Nov. 181.*

9 - BERTRAND (V), BENOIT (J.C.) et DAVID (A). — « Utilisation et indications d'un anti-dépresseur, le P 1133 Nialamide (Niamide) ». — *Annales médico-psychologiques 1961, N°2.*

10 - BLASCHKO (H). — « Amine oxydase and amine métabolism » *Pharmocol. Rev. 1952, 4, 415, 458.*

11 - BLOOM (B.M). — « A new family of antidepressive agents » *Abst. of papers 135 th. Meet Am. Chem. Soc. — 5 - 10 Avril 1959.*

12 - BLOOM (B.M.) et COLL. — « Métabolism Studies with Nialamide ». — *Dis. Nerv. Syst. 1959, 20, N°8, Pt 2, Supp 10.*

13 - BOITELLE (G), Mme BOITELLE , LENTULO (Cl), DELTHEIL, DUBOIS. — « Premiers résultats du traitement des états dépressifs par l'iproniazide ». — *Annales médico psychologiques, 1959, T.1, 132 - 138*

14 - BOITELLE (G), Mme ROUSSEAU (J), MARKOVITCH (M). — « Etude du fonctionnement hépatique au cours des cures par l'iproniazide ». — *Annales Médico-psychologiques, 1959, T.1, N° 5, 918*

15 - BOUDIN et LAURAS. — « L'isocarboxazide dans les états dépressifs » — *Thérapie, 1962, XVII, 2, 255 - 272*

16 - BREITNER (C). — « MARSILID in catatonic schizophrénia ». — *The américan J. of psychiatry 1958, Vol. 114, N°10, 941.*

17 - CAHN (J), HEROLD (M), GEORGES (G) et PIERRE (R) . — « Action de la serotonine sur le système nerveux central ». — *Thérapie 1958, 13, 464 - 469.*

18 - CARDENAS TORRE (R). — « La nialamida en el tratamien te de la depression mental. — *Medicina, 10 Avril 1960, 40.*

19 - CESARMAN (T). — « Serendipita y angina de pecho Informe preliminar sobre un hallazzo thérapeutico ». — *Arch. del Inst. de Card. de Mexico 1957, T. 27, N°5, pp. 563 -580*

20 - CESARMAN (T). — « Nialamide in cardiovascular thérapy a preliminary report » — *J. Soc. Cien. Med., Lisboa 1959, Supp. Nov., 293.*

21 - CHRISTIN (P). — A propos de quelques essais thérapeuti ques au phosphate d'iproniazide des angines de poi trine ». — *Cardiologia 35, 11, 1959.*

22 - COIRAULT (R), DESCLOS de la PONCHAIS (S), JARRET (R) et RAMEL (P). — « Un nouveau stimulant et thymolep tique dans le traitement des états dépressifs et mélan coliques : le pyridinyl - 1, phenyl 8 dioxo - 1, 6 triaza - 2, 3, 7 octane ou nialamide ou niamide ». - *Communi cation aux journées franco-allemandes de Psychiatrie Hopital Vinatier à Lyon 19/11/59.*

23 - COIRAULT (R), JARRET (R) et DESCLOS (S). — « L ac tion de la nialamide sur les états dépressifs, considéra tions biologiques ». — *J. Soc. Cien. Med., Lisboa 1959, 123, Supp. Nov 181.*

24 - DAVIES (T.S). — « A clinical évaluation of nialamide, a monoamine oxydase inhibitor in psychiatry ». — *J. Soc Cien. Med, Lisboa, 1959, 123, Supp. Nov. 274*

25 - DELAY (J), DENIKER (P), BUISSON (J.F.), HAIM (A). — « Le traitement des états dépressifs par les dérivés de l'acide isonicotinique : isoniazide et iproniazide ». — *Annales médico-psychologiques 1959, T.1, N°1 pp 125 - 132.*

26 - DOUMER (E), MESMACQUE (R), LUEZ (G), BONTE (Ch). — « Action de l'iproniazide sur l'angine de poitrine à propos de 27 cas ». — *Lille médical 3ème Série 1960 T. V, N°11.*

27 – FELDMAN (P.E.). — « Treatment of anergic schizophrenia with nialamide ». — *Dis. Nerv. Syst. 1959, 20, N°8, Pt 2 Supp. 41*

28 – FLORES (V) et COLL. — « La nostra esperienza con la nialamida nella thérapia dépressiva » — *Minerva Med. 1959, 50, 4457*

29 – FOUKS, MATHIS, LAINE, PAJOT et FERRANT. — « Traitement des états dépressifs » — *Congrès de Psychiatrie et de neurologie de langue française Compte-rendus 8-13 juin 1959, Masson édit. pp 737 - 744.*

30 – FOUKS, MATHIS, LAINE, PAJOT et FERRANT. — « Note sur l'utilisation de l'iproniazide en psychiatrie » *ibidem pp 808 - 819*

31 – FRAGOSO MENDES (J.M.) et LOPES DE ROSARIO (J.A.). « Psychopathologic study of certain depressions treated by nialamid » — *J. Soc. Cien. Med. Lisboa, 1959, 123 Supp. nov. 177*

32 – FRANTZ (A.G.). — « Fatal Jaundice associated with iproniazid (Marsilid) thérapy report of a case ». — *J. Amer. Med. Ass. 1958, 56, 113*

33 – GAGLIARDI (F.A.). — « Clinical results with nialamide (niamide) in chronic refractory mental depressions » — *Am. J. Psychiatr. 1959, 116, 552*

34 – GARDES, Le MOAL et BRISOU. — « Essai du nialamide dans la schizophrénie et les états dépressifs. » — *Journal de médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest 1961, N°7 PP 911 - 913*

35 – GATTUSO (R). — « Spérimentazione della nialamide in psichiatria » — *Minerva Med. 1959, 40, 4477*

36 – GERBAUX (A). — « Le traitement de l'angine de poitrine par l'iproniazide et son dérivé le RO 4-1634 ». *Act. Card. Int. 1961, N°1, 13 - 18.*

37 – GERTNER (SB). — *Fed. Proc. 1959, 18, 393*

38 – GERTNER (SB). — « Ganglionic block and monoamine oxydase inhibitors ». — *Nature 1959, 183, 750-751*

39 – GRAUMAN (SJ). — « Small doses of iproniazid in the therapy of angina pectoris. » — *The am Journ. Of Cardiology, 1959, 3, 544*

40 – GROSY (R). — « Un inhibiteur de la monoamine oxydase Le 1-Benzyl-2- (5 méthyl-3-isoxazolyl cardonyl) hydrazine dans le traitement de l'angine de poitrine. » — *Thèse de médecine, Paris 1961.*

41 – GUILLERM (H), DAVOST (P.H.), GRANDMONTAGNE (O) et PRUD'HOMME (B). — « L'efficacité du nialamide dans les états dépressifs. » — *Annales médico-psychologiques 1960, N°5*

42 – HACQUART (M) et BALLAND (P). — « Etude clinique sur l'action thérapeutique du nialamide ». — *J. Soc. Cien Med Lisboa, 1959, 123, Supp. nov. 230*

43 – HOLLANDER (W), CHOBANIAN (AV), WILKINS (R.W). — « The use of monoamine oxydase inhibitors as adjuncts in the treatment of hypertension and angina pectoris Symposium on monoamine-oxydase inhibitors ». — *Am. J. Card. 1960 6, 6, P 1136*

44 – HOLZMANN (M). — « L'iproniazide en cardiologie ». — *Act. Card. Int. 1959, 2, 127-128*

45 – JACKSON (A), SMITH (M.D.). — « Essai du nialamide chez les malades mentaux chroniques ». — *Congrès de Eastern Psychiatric Research Association New-York 1959*

46 – JOHNSON (J.A. Jr). — « Clinical Evaluation of nialamide in hospitalized and non hospitalized patients ». — *Dis Nerv Syst 1959, 20, N°8, Pt 2, Supp 50*

47 – JUS (A.M.D.). — « Clinical and laboratory investigation

on the action of nialamide in certain mental disorders» — *J. Soc. Cien. Med. Lisboa, 1959, 123, Supp. Nov. 235.*

48 - KAHN (M), PEREZ (V). — « Jaundice associated with the association of iproniazid. Report of 9 cases.» — *Am. J. Med. 1958, 25, 898.*

49 - KLINE (N.S.). — « Nialamide in the private practice of psychiatry.» — *Dis. Nerv. Syst. 1959, 20, 482.*

50 - LAUDRAIN (M). — « IMAO et angine de poitrine. Essai d'interprétation des effets thérapeutiques à la lumière de notre connaissance actuelle de 3 de ces produits.» — *Thèse de Médecine. Paris 1961.*

51 - LEVY (J.) et MICHEL-BER (E). — « Hypothèses sur le mécanisme d'action des IMAO au niveau du système nerveux central.» — *C.R. Ac. des Sc. 11/1/60.*

52 - MERCIER (J), GAVEND (M), GAVEND (RR). — « Etude énergétique cardiaque du P. 1133 ou Niamide. » — *Faculté de Médecine de Marseille. Prépublication.*

53 - MICHON (P), LARCEUR (A), HURIET (C), CALAMAI (M). — « Hépatite mortelle au cours d'un traitement par l'iproniazide.» *Bull et Mem. de la Société Médicale des Hop. de Paris, 113ème Année. N° 1,21-23.*

54 - MORETTI (G.F.) et STAEFFEN (J). — « Un nouvel IMAO Le Niamide : son essai en médecine interne. » — *La Semaine des Hopitaux 1961, N° 16, 989-991.*

55 - MOURATOFF (G), GROSSMANN (A.), BATTERMAN (R.) — « Efficacité du nialamide chez les patients âgés ». *Congrès Eastern Psychiatric Research Association New-York, 6 juin 1959.*

56 - MUSCHOLL (E). — « The effect of nialamide on the concentrations of norepinephrine and adrenaline in the cardiac muscle and in the brain. » — *J. Soc. Cien. Med.*

Lisboa, 1959, 123, Supp. Nov. 76.

57 - NEW DRUGS FOR DEPRESSION. — *Brit Med J. 1960, 1, 178.*

58 - OROZCO (W). — « La nialamida en el tratamiento de la depression esquizofrenica y de la dispomania. » — *Medecina 1960, 40, 132.*

59 - PERIN (M), Mme CONTE, GAMERMAN (J), SALLET (J). — « Hépatite aigue mortelle au cours d'un traitement par l'iproniazide (Marsilid). » — *Bull. et Mem. de la Société Médicale des Hopitaux de Paris. 113 ème Année, 1, 13 - 20.*

60 - PERRAULT (M). — « La thérapeutique en 1960 » — *Revue du Praticien X, 33, 3577.*

61 - PISANTY (J), PINEIRO (A), MOREIRA (R), and TODD(L.E). — Pharmacological Studies on Nialamide in :
I) Experimental Myocardial infarction
II) Ischemia of striated muscle.
III) Convulsions induced by metrasol.
— *J. Soc. Cien. Med. Lisboa, 1959, 123, Supp. Nov. 58.*

62 - PLETSCHER (A), PELLEMONT (B). — « Biochemical and pharmacologic actions of Marsilid on the heart. » — *Journal of Clin. and Exp. Psychopath. and quart. rev. of Psych. and neuro. 1958, Spec. Supp. Vol 19, N°2, 163.*

63 - POPPER (H). — « Hepatic injury in patients who have received iproniazid. » — *Ann. N.Y. Ac. of Sc. September 1959, 80, 3, 928 - 938.*

64 - PRATESI (G) et MUZZOLINI (M). — « Valutazione clinico terapeutica di una nuova sostanza inhibitrice della monoamino-ossidasi, la nialamide. » — *Minerva Med. 1959, 50, 447.*

65 - PROCTOR (R.C.). — « Clinical experiences with nialamide

in depression. » — *Dis. Nerv. Syst. 1959, 20, N°8, Pt 2 supp.53.*

66 - PRUD HOMME (B). — « Le traitement des états dépressifs par le nialamide ». - *Thèse Doc. Med. Rennes 1960.*

67 - RAAB (W). — « Myocardial metabolism in the pathogenesis and treatment of angina pectoris ». — *Cardiologia 1953, 22, 291.*

68 - RANDAL (L.O), and BAGDON (R.E.). — « Pharmacology of iproniazid and other amine-oxydase-inhibitors ». - *An. of the N.Y.Ac. of Sc. 1959, 80, 3, 626-643.*

69 - RIVIER (J.L.), DUCHOSAL (P.W.) — « Iproniazide (Marsilid) et angine de poitrine» - *Cardiologia 1959, Supp. vol 35, 46-55.*

70 - SALERA (AM) et SALERA (F). — « Nialamide in the treatment of certain psychiatric problems ». - *J. Soc. Cien. Med., Lisboa, 1959, 123, supp. Nov. 186.*

71 - SCHAUB (F). — « Therapeutische Erfahrung mit iso-propyl isonicotinsaüerrehydrazid bei Angina Pectoris ». - *Cardiologia 1959, 35, 56.*

72 - SCHNEIDER (J.A.), BLOOM (B.M), DELAHUNT (C.) FUGER (KF.), FURKELSTEIN (M). ROWE (RP) STEBBINS (R), WEISSMAN (A). — « Pharmacological considerations on monoamine-oxydase inhibition as a therapeutic principle. » — *J. Soc. Cien. Med. Lisboa. 123, Supp. Nov. 43.*

73 - SCHULLER (E). — « Les I.M.A.O. » — *La Vie Médicale 1961, 42, 73-83.*

74 - SCOPOLA (L) and GANDINI (L). — « Primi résultati con la nialamide in therapia cardiovascolare. » - *Minerva Med. 1959, 40, 442.*

75 - SHIMAMOTO (T) et FUJITA (T) — « Discovery of anti-

throbo-embolic effect of nialamide ». — *From proceedings of the Japan Academy 1960, 36, N°4, 240.*

76 - SHORE (P A) — « Biochemestry of monoamine-oxydase inhibitors. ' Symposium on monoamine-oxydase inhibitors. *The Am. J. Of Card. 1960, Vol 6, 6, 1106.*

77 - SOLIGNAC (H). — « L'iproniazide, I.M.A.O. ». — *Revue du Praticien 1960, 10, 773*

78 - THALLER (H.) — « The treatment of anginal syndrome with nialamide. - *J. Soc. Cien. Med. Lisboa, 1959, 123 Supp. Nov. 305.*

79 - VAISBERT (M) et COLL — « Nialamide for the treatment of anergy and depression. » — *Dis. Nerv. Syst 1959, 20, N° 8. Pt. 2. supp. 22.*

80 - VAN REETH (P Ch.) et BLOCH (Ch.) — « Le traitement des dépressions endogènes par un nouvel I.M.A.O. : le nialamide. » — *Ac. Neuro. et Psy. 1960, 60, 320.*

81 - VIDAL (G) VIDAL (B) REBEILLARD (M) — « Notes sur l'utilisation en thérapeutique psychiatrique du Niamide (P 1-1133). » — *An. Medico-Psychologiques 1960, 118, 1, 988*

82 - WEBB (J L) — « Pharmacologic aspects of monoamine-oxydase inhibition ' Symposium on monoamine-oxydase inhibitors. » — *Am J. Card., 1960, Vol 6, N°6, 1112*

83 - WINSOR (T) — « Amine oxydase inhibitors and angina pectoris. » - *Am. Heart J. 1959, 58, 797.*

84 - WOLFFE (J B) and SHUBIN (H). — « Treatment of angina pectoris with nialamide. » — *Clin. Med. 1959, 6.*

85 - ZBINDEN (G) RANDALL (L O). MOE (R A) — « Clinical and pharmacological considérations on mode of action of I M.A.O. » — *Dis. of the Nerv. Syst. 1960, vol XXI,*

N° 3, supp. 89-100.

86 - ZELLER (E.A.), BARSKI (J). — « In vivo inhibition of liser and brain monoamine-oxydase by 1 - Iso nicotinyl 2 - isopropyl hydrazine. Action of INH ans related compounds on enzymes involved in the autonomic nervous system. » — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 81, 459-461.*

Imprimé au CENTRE D'EDITIONS
UNIVERSITAIRES DE L'A.G.E.T.
15, Rue des Lois à TOULOUSE.
Juin 1962